G&N

Fabre-Domergue

Les Cancers épithéliaux

Georges CARRÉ & C. NAUD, Éditeurs


LIBRAIRIE MÉDICALE
CH. BOULANGE

22102085462



A mon excellent Maître Monsieur

Témoignage de respectueux attachement
Fabre Domergue

LES

CANCERS ÉPITHÉLIAUX

LES

CANCERS ÉPITHÉLIAUX

HISTOLOGIE — HISTOGÉNÈSE — ÉTIOLOGIE

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

PAR

FABRE-DOMERGUE

Docteur ès sciences,
Chef de laboratoire à la Faculté de médecine de Paris.



PARIS

Georges CARRÉ et C. NAUD, Éditeurs

3, rue racine, 3

1898

A *M. le Professeur* LE DENTU

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Mon cher Maître,

Les recherches qui font l'objet de ce livre sont dues à votre inspiration ; elles ont été effectuées sous vos yeux et presque entièrement au moyen de pièces d'opérations provenant de votre service. C'est grâce à la bienveillance que vous m'avez toujours témoignée, grâce à la libéralité avec laquelle vous m'avez permis de consacrer à ces travaux les ressources de votre laboratoire, et un temps qui vous appartenait, que j'ai pu les mener à bonne fin. Permettez-moi donc d'inscrire votre nom en tête de ce volume et d'espérer que vous voudrez bien accueillir ce modeste hommage, non seulement comme le témoignage respectueux d'un élève, mais aussi comme un gage de ma profonde gratitude et de mon sincère attachement.

Paris, le 4 février 1898.

Fabre-Domergue.

INTRODUCTION

L'exposé de la genèse de ce livre me permettra de dire, en peu de mots, quelles raisons m'ont déterminé à l'écrire et quelle en est l'idée dominante.

Placé, en 1890, par la confiance de M. le professeur Le Dentu, à la tête de son laboratoire de l'hôpital Necker, je fus alors vivement sollicité par lui de m'occuper de la question naissante du parasitisme des cancers. La théorie microbienne de ces affections disparaissait à peine, en effet, de l'horizon scientifique, éclipsée par la découverte des « Psorospermies ». J'obéis avec d'autant plus d'empressement au désir de mon Maître, que cette recherche semblait rentrer dans le cadre de mes études antérieures sur les Protozoaires et que, n'ayant aucune raison de douter de l'interprétation de mes prédécesseurs, je voyais là une occasion favorable d'appliquer à la Pathologie humaine toute une branche de nos connaissances cantonnées jusque-là dans le domaine de la Zoologie pure. J'abordai donc la question, non seulement sans parti pris contre la théorie coccidienne, mais mieux encore avec l'espoir d'apporter ma part de travail à son édification.

Au lieu de trouver cependant dans les « corps de Darier

et de WICKHAM » les caractères des Sporozaires, je constatai que les descriptions de ces auteurs ne se rapportaient qu'à des altérations cellulaires. A quoi étaient dues ces altérations? La recherche de ce second point qui n'était au début, dans ma pensée, qu'un moyen d'éclaircir l'obscurité du premier, ne tarda pas à me présenter autant et sinon plus d'intérêt. Poursuivant alors mes constatations sur l'importance du rôle de la désorientation cellulaire dans les tumeurs épithéliales, je fus conduit à reconnaître que cette désorientation ne permettait pas seulement d'expliquer l'apparition des corps dégénérés que nous appellerons par la suite des « pseudo-coccidies », mais aussi de faire comprendre l'unité histogénétique et philogénétique des tumeurs épithéliales, le mécanisme de leur ulcération et de la cachexie essentielle qu'elles occasionnent. C'est ainsi que de l'étude des prétendus parasites des cancers s'est dégagée peu à peu pour moi la notion du processus formatif de ces affections.

On trouvera, dans les premiers chapitres de ce livre, l'exposé de mes recherches sur la désorientation et l'application de ce principe à l'étude des tumeurs épithéliales en général. Il ne m'a pas été possible de tenter, dans cet ordre d'idées, d'en faire une monographie. L'expérience clinique, le temps, les matériaux m'auraient manqué pour cette étude.

En ce qui concerne l'harmonie qui doit forcément s'établir entre les données de la clinique et celles d'une classification histologique *naturelle*, je dois me borner à dire que le peu d'observations complètes que je possède semblent promettre d'encourageants résultats à qui tenterait de réaliser ce problème, soit en utilisant l'immense quantité de faits accumulés dans le *Bulletin de la Société*

de Biologie, de la *Société anatomique* et des autres recueils spéciaux, soit en essayant de recueillir directement de nouvelles observations (1).

Dans un chapitre spécial, un peu en dehors du cadre de ce volume, et renvoyé pour cette raison à la suite de tous les autres, j'ai essayé de démontrer que la constatation du non-parasitisme des cancers, que la démonstration même de leur origine térato-cellulaire, loin de nous laisser désarmés contre ces affections nous ouvriraient, au contraire, une voie rationnelle et peut-être féconde pour leur thérapeutique à venir.

La place qu'il m'a fallu consacrer à l'exposé et à la discussion de l'origine coccidienne sera peut-être estimée un peu considérable. Force m'était cependant d'attribuer à cette question l'importance que lui ont donnée, par le nombre et l'étendue de leurs travaux, les partisans du parasitisme. Si toutefois on consent à reconnaître qu'en dépit du caractère purement négatif de ses conclusions, cette partie est plutôt, en réalité, une contribution à l'étude des altérations cellulaires des cancers qu'une simple description de pseudo-coccidies, peut-être accordera-t-on quelque indulgence aux longueurs inévitables qu'elle contient.

Je ne saurais terminer cet exposé sans adresser l'expression de ma reconnaissance à tous ceux qui, au cours de mes longues recherches, m'ont aidé de leurs conseils et soutenu de leurs sympathies.

---

(1) Pour être utilisable au point de vue qui nous occupe, une observation complète doit réunir, outre l'examen histologique détaillé du néoplasme, l'histoire du porteur de ce néoplasme, soit jusqu'à sa mort — suivie, autant que possible, d'autopsie et d'examen histologique — soit pendant plusieurs années après l'opération. De telles observations sont à peu près impossibles à réunir dans un hôpital en raison de l'instabilité des malades qui y passent.

L'hommage à mon excellent Maître, M. le professeur Le Dentu, inscrit en tête de ce volume, n'est pour moi qu'un faible moyen de dire la grande part qu'il y a prise.

J'ai trouvé près de M. le professeur Guyon un appui moral extrêmement ferme et pour lequel je suis heureux de lui exprimer ici ma profonde reconnaissance.

Enfin mes amis Pichevin, chef du service gynécologique, Lyot, Brodier, Mauclaire et Morestin, chefs de clinique, ainsi que les Internes qui se sont succédé dans le service durant ces huit années, me permettront de leur adresser collectivement mes affectueux remerciements.

Pour l'exécution matérielle de ce volume, je suis heureux de témoigner ma satisfaction à l'habile artiste M. O. Cassas, à qui je dois une bonne partie des figures intercalées dans le texte.

TABLE DES CHAPITRES

CHAPITRE PREMIER

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

CHAPITRE II

TECHNIQUE ET MATÉRIAUX D'ÉTUDE

CHAPITRE III

TERMINOLOGIE ET CLASSIFICATION DES TUMEURS ÉPITHÉLIALES

CHAPITRE IV

DIVISION CELLULAIRE

CHAPITRE V

MULTIPLICATION CELLULAIRE ENDOGÈNE

CHAPITRE VI

DIVISION CELLULAIRE (*suite*). — ORIENTATION GÉNÉRALE

CHAPITRE VII

HISTOGÉNÈSE

CHAPITRE VIII

MODES D'ACCROISSEMENT

CHAPITRE IX

RÉCIDIVES. — GREFFE. — GÉNÉRALISATION

CHAPITRE X

GÉNÉRALITÉS SUR LES TUMEURS ÉPITHÉLIALES DE REVÊTEMENT

CHAPITRE XI

EUTHÉLIOMES DE REVÊTEMENT

CHAPITRE XII

ÉPITHÉLIOMES DE REVÊTEMENT

CHAPITRE XIII

CARCINOMES DE REVÊTEMENT

CHAPITRE XIV

ÉVOLUTION CELLULAIRE DES TUMEURS DE REVÊTEMENT

CHAPITRE XV

CARACTÈRES COMMUNS AUX TUMEURS D'ORIGINE GLANDULAIRE

CHAPITRE XVI

EUTHÉLIOMES GLANDULAIRES. — ADÉNOMES

CHAPITRE XVII

ÉPITHÉLIOMES GLANDULAIRES

CHAPITRE XVIII

CARCINOMES GLANDULAIRES

CHAPITRE XIX

ÉVOLUTION CELLULAIRE DES TUMEURS GLANDULAIRES

CHAPITRE XX

ÉTIOLOGIE. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

CHAPITRE XXI

ÉTIOLOGIE PARASITAIRE
THÉORIES MICROBIENNE ET SACCHAROMYCÉTIQUE

CHAPITRE XXII

ÉTIOLOGIE PARASITAIRE. — SPOROZOAIRES

CHAPITRE XXIII

ÉTIOLOGIE PARASITAIRE. — SPOROZOAIRES (*suite*).

CHAPITRE XXIV

ÉTIOLOGIE PARASITAIRE. — SPOROZOAIRES (*suite*).

CHAPITRE XXV

ÉTIOLOGIE PARASITAIRE. — SPOROZOAIRES (*suite*).

CHAPITRE XXVI

ÉTIOLOGIE PARASITAIRE. — SPOROZOAIRES (*suite*).

CHAPITRE XXVII

ÉTIOLOGIE PARASITAIRE. — DISCUSSION

CHAPITRE XXVIII

APPLICATION DES DONNÉES HISTOLOGIQUES A LA THÉRAPEUTIQUE DES CANCERS ÉPITHÉLIAUX

LES CANCERS ÉPITHÉLIAUX

CHAPITRE PREMIER

Considérations générales.

Définition du mot « tumeur ». — Les tumeurs dérivent toujours d'un tissu normal. — Elles ne sont que des manifestations à des degrés croissants d'un processus pathologique unique. — Tableau comparatif des tissus normaux et pathologiques. — Conception erronée de la spécificité absolue des tumeurs. — Exemple d'évolution épithéliale néoplasique : glande mammaire.

Le terme de « tumeur », tel qu'il est employé ordinairement aujourd'hui, comprend un assez grand nombre d'entités morphologiques dont la caractéristique commune est de correspondre à des aberrations de prolifération d'un des tissus normaux de l'organisme. L'on reconnaît donc autant de genres de tumeurs qu'il existe de tissus dans l'économie, et chacun de ces genres se divise lui-même en espèces auxquelles on assigne des noms en harmonie avec leurs caractères particuliers.

Par le fait même, cependant, que toute tumeur dérive de l'aberration de développement d'un tissu (aberration dont nous ne voulons préjuger en rien la cause parasitaire ou non), l'on peut *a priori* pressentir l'existence de toutes les formes transitoires entre le tissu normal initial et ses modifications les plus accentuées dans le sens aberrant. Mais alors surgit une première difficulté, celle de savoir où commence à proprement parler la forme d'aberration qui répond à la définition du mot tumeur. L'incertitude au sujet de cette délimitation est d'autant plus grande que la plupart des définitions données à ce mot ont en vue les formes d'aberration *maxima*. Si, par exemple, nous prenons la définition la plus claire et la plus concise que nous

connaissions, celle de MM. Cornil et Ranvier (t. I, p. 138), nous voyons que pour ces auteurs les tumeurs ou néoplasmes sont « toutes les masses constituées par un tissu de nouvelle formation ayant de la tendance à persister et à s'accroître ». Or, d'après cette définition, les verrues, certains papillomes, en un mot toutes les manifestations les plus simples de l'aberration néoplasique ne sont pas des tumeurs, puisqu'elles sont susceptibles de disparaître spontanément et qu'elles ne s'accroissent pour ainsi dire jamais au delà de certaines limites. Et pourtant, histologiquement et phylogénétiquement, ces productions doivent prendre place à la base de l'échelle des tumeurs. Si donc la définition de MM. Cornil et Ranvier est la juste expression des faits pour tout ce qui concerne les tumeurs au sens le plus large du mot, sens dans lequel ces auteurs mêmes ont voulu la comprendre, elle ne doit pas être envisagée d'une façon trop absolue et écarter de l'étude générale des tumeurs les formes les plus simples et les plus favorables, par conséquent, à la détermination du mécanisme de leur formation. L'incertitude provient ici non de la définition, mais de la continuité de la manifestation pathologique qui ne laisse pas de hiatus entre ses formes d'aberration néoplasique.

L'histoire complète de la définition des tumeurs n'est d'ailleurs pas nécessaire ici au point de vue qui nous occupe; elle se trouve, avec ses fluctuations et ses progrès, dans les ouvrages spéciaux sur la matière; l'on sait que, sous ce nom, les anciens comprirent d'abord les productions morbides les plus diverses, depuis l'érysipèle jusqu'au cancer, en passant par les anévrysmes, le furoncle, etc., puis que, sous l'impulsion de l'anatomie d'abord, de l'histologie pathologique plus tard, la signification donnée à ce mot s'est restreinte de plus en plus, pour aboutir finalement à quelques formules plus rigoureuses.

Nous venons de voir que la définition de MM. Cornil et Ranvier ne préjuge en rien de la nature et de l'origine des néoplasmes. Elle est suffisamment compréhensive pour admettre toutes les néoformations tissulaires pathologiques de nature identique, et assez étroite pour écarter les accumulations temporaires de cellules migratrices qui, sous l'influence de causes

irritatives, le plus souvent parasitaires, déterminent des déformations locales susceptibles d'en imposer parfois pour de véritables néoplasmes.

Parmi les autres définitions proposées — nous ne parlons, bien entendu, que de celles qui ont pour base l'histologie pathologique — les unes, comme celles de BILLROTH et WINIWARTER (1), sont des définitions négatives; les autres, comme celles de VERNEUIL et KIRMISSON (2), de BARD (3), etc., sont l'expression d'opinions personnelles, peut-être justes, mais à coup sûr hypothétiques encore et par conséquent discutables.

Plusieurs auteurs, enfin, renonçant à formuler une définition abrégée des tumeurs, se bornent à une énumération plus ou moins complète de leurs caractères (ZIEGLER).

Peu nous importe d'ailleurs, car on ne définit bien qu'un objet que l'on connaît parfaitement. Tel n'est pas le cas de celui qui nous occupe, et nous nous en tiendrons simplement, pour l'instant, à la définition de l'ouvrage classique de MM. CORNIL et RANVIER.

Si l'on veut bien admettre avec nous la double notion que : 1° les tumeurs dérivent toujours d'un tissu normal dont elles ne sont qu'une déviation pathologique ; 2° qu'elles ne représentent que des manifestations, à des degrés croissants, d'un processus pathologique unique, l'on en concluera logique-

(1) BILLROTH et WINIWARTER. *Traité de pathologie générale*. Les tumeurs sont des « formations nouvelles qui reconnaissent d'autres causes que la néoplasie inflammatoire et prennent un accroissement qui, en général, n'aboutit pas à une fin typique, mais qui se prolonge pour ainsi dire à l'infini ; en outre les tumeurs sont composées ordinairement d'un tissu qui possède une organisation supérieure à celle de la néoplasie inflammatoire ».

(2) VERNEUIL et KIRMISSON. *Revue de chirurgie*, 1884, p. 766. Étude critique sur quelques points de l'histoire des néoplasmes, et article *Tumeurs* par KIRMISSON dans le *Dictionnaire* DECHAMBRE.

« Le néoplasme est un organe accidentel, définitif, superflu et nuisible, constitué par l'hypergenèse d'éléments anatomiques et de tissus altérés morphologiquement et chimiquement sans doute, siège d'une nutrition pervertie et désordonnée, enfin manifestation locale d'une diathèse particulière dérivant de la diathèse arthritique ».

(3) BARD. *Archives de physiologie*, 1885, p. 265. *Anatomie pathologique générale des tumeurs*.

« Toute tumeur est une masse de nouvelle formation plus ou moins bien circonscrite, née sous l'influence d'une anomalie spéciale du développement embryogénique des tissus, constituée par l'hyperplasie ordinairement durable des éléments anatomiques normaux qui évoluent d'ailleurs dans leur direction atavique primitive, mais s'arrêtent à des étapes diverses de leur évolution physiologique.

ment, d'une part, que la classification la plus rationnelle des néoplasmes sera celle qui suivra parallèlement celle des tissus normaux correspondants, et que, d'autre part, la notion spécifique des tumeurs perd entièrement son importance.

Le tableau ci-dessous montre bien le rapport qui existe entre les tissus normaux et leurs dérivés pathologiques.

	TISSU NORMAL.	TISSU NÉOPLASIQUE.
Groupe conjonctif. .	Embryonnaire.	Sarcomes.
	Conjonctif.	
	Endothélial.	Endothéliomes.
	Cartilagineux.	Enchondromes.
	Osseux.	Ostéomes.
	Éburnéen.	Odontomes.
Groupe épithélial. .	Épithélial de revêtement. .	Papillomes. Épithéliomes dermiques. Carcinomes dermiques.
	Épithélial glandulaire. . . .	Adénomes. Épithéliomes glandulaires. Carcinomes glandulaires.
Groupe musculaire.	Musculaire strié.	Rhabdomyomes.
	Musculaire lisse.	Leiomyomes.
Groupe nerveux. . .	Nerveux.	Névromes.

Cette classification généralement admise aujourd'hui n'est, bien entendu, présentée ici que sous une forme résumée (1). Certains auteurs en poussent le principe jusqu'à ses extrêmes limites et veulent qu'à chaque variété cellulaire corresponde une variété pathologique spéciale. Pour M. Bard, par exemple, une tumeur de la glande parotide, du type carcinome, je suppose, n'a pas les caractères d'une tumeur de la glande mammaire du type correspondant. En principe, l'affirmation est juste, mais elle devient

(1) Pour être complète, une classification des tumeurs basée sur le principe du parallélisme des tissus normaux et pathologiques doit comprendre non seulement les tissus élémentaires, mais encore leurs dérivés. C'est ainsi que nous aurions les myélomes (tumeurs participant des caractères de la moelle des os), les lipomes, les déciduomes, etc. Mais il n'entre pas dans le cadre de ce travail d'établir une classification complète des néoplasmes, et celle que nous donnons ici n'a pour but que d'en présenter le schéma général.

d'autant plus difficile à établir que le type de la tumeur s'écarte davantage de la normale ; nous ne pouvons cependant ne point l'admettre, car elle est la conséquence logique de la deuxième notion sur laquelle il nous reste à revenir, celle de la continuité morphologique des néoplasmes.

Du moment que l'on considère comme fondée l'opinion que chaque groupe néoplasique se rattache par des liens insensibles

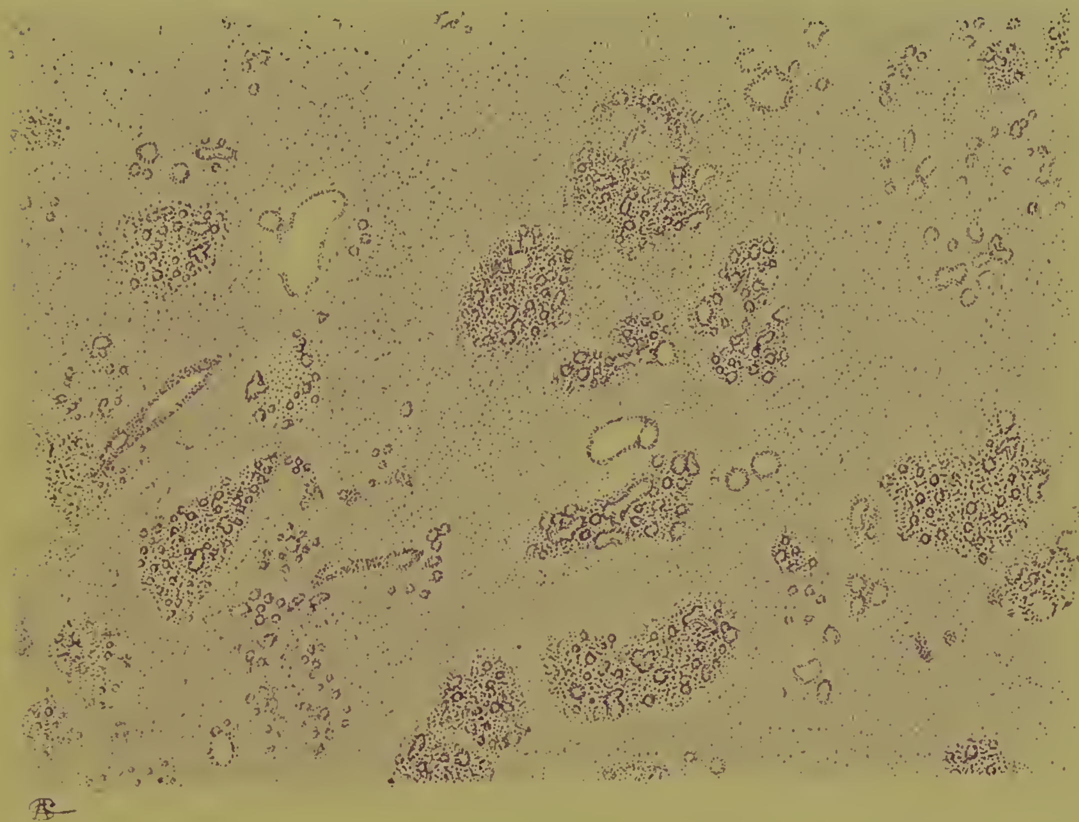


Fig. 1.

Adénome typique de la glande mammaire (n° 33 CL) dans lequel la constitution en acinis et en lobules se trouve encore conservée. Gross. 16/1.

au tissu normal d'où il dérive, l'on doit, en effet, présupposer — et l'examen histologique le prouve — que les premières modifications pathologiques de ce tissu doivent en reproduire et en conserver la majeure partie des caractères.

Il s'en faut de beaucoup que tous les auteurs soient d'accord sur cette idée fondamentale de la continuité, et si l'on se reporte aux traités classiques les plus répandus, on la trouve si faiblement indiquée, si obscurcie dans le lacis d'une classification

mal en harmonie avec elle, que si le lecteur la pressent il n'en constate ni l'utilité, ni la raison d'être. Pour ne pas sortir du sujet que nous avons à traiter ici, étudions, en essayant de les relier entre elles, les tumeurs qui portent les noms d'adénome, de papillome, d'épithéliome, de carcinome, etc. Il semble, d'après les auteurs, que ces tumeurs soient autant de formes nettement tranchées et sans autre lien qu'une ressemblance morphologique plus ou moins accentuée, permettant de les réunir dans le cadre d'une classification artificielle créée pour la commodité du lecteur. Malheureusement, nous sentons aussi que cette notion de spécificité absolue des tumeurs — dans le sens restreint du mot — pour si commode qu'elle puisse être, est fausse et nuisible. Elle est fausse, parce qu'elle ne correspond pas réellement à l'expression des faits, ni aux rapports qui les unissent; elle est nuisible, parce qu'elle voue l'esprit de l'observateur non prévenu à l'incertitude et à l'indécision toutes les fois qu'au lieu de tomber sur une des formes qu'on lui a présentées comme types, il rencontre un terme de transition, de passage d'un type à un autre.

Il est donc beaucoup plus rationnel, et je dirais même beaucoup plus simple, d'étudier les lois mêmes de la gradation des tumeurs, puisque la connaissance de ces lois donne la clef de leur constitution, et il suffit pour cela, partant de l'étude des éléments normaux d'où dérivent les néoplasmes, de suivre pas à pas leurs altérations progressives pour acquérir une idée nette de toutes les tumeurs résultant de cette altération.

Pour mieux préciser ma pensée, je demande à l'appuyer d'un exemple.

Prenons donc un tissu glandulaire normal et suivons-le dans les modifications pathologiques qui vont le transformer soit en une tumeur bénigne, soit au contraire en un cancer grave, en un carcinome. La glande mammaire nous fournit pour cela un champ d'observations très fécond.

Cette glande est fréquemment le siège de tumeurs épithéliales variées qui dérivent toutes d'un élément identique, la cellule glandulaire ou cellule de l'épithélium glandulaire. Elles ont toutes pour caractère commun d'être constituées par un stroma conjonctif plus ou moins abondant au sein duquel se

trouvent à des degrés variables d'altération, de structure et d'agencement, les cellules de l'épithélium glandulaire. Eh bien, si se bornant à faire une description des tumeurs du sein l'on expose les caractères de l'adénome, ceux du carcinome et de quelques autres types plus ou moins aberrants, l'on ne saisira qu'au prix d'un certain effort de pensée les transitions qui existent entre l'acinus glandulaire normal et l'alvéole carcinomateux. Mais suivons au contraire une marche plus rationnelle. Étudions d'abord l'acinus glandulaire; nous

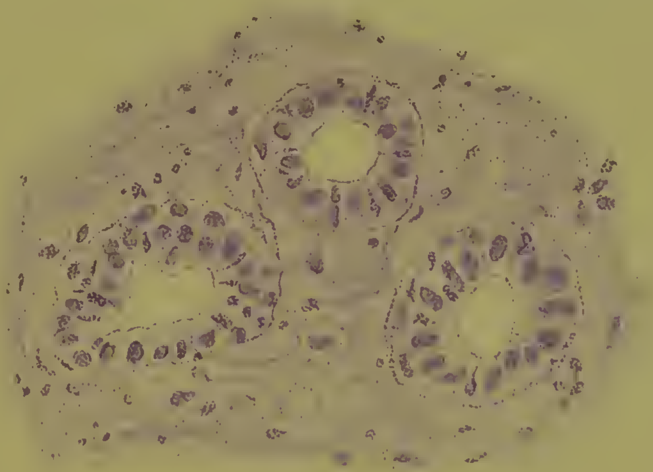


Fig. 2.

Coupe transversale de trois culs-de-sac glandulaires de la tumeur précédente vue à un plus fort grossissement 250/1.

constatons qu'il est formé d'une masse de lobules creux munis de canaux excréteurs dont l'assemblage constitue une glande en grappe tapissée intérieurement de cellules épithéliales cubiques, régulières et régulièrement agencées. Telle en est la forme normale.

En un point déterminé de la mamelle, sous l'influence d'une cause encore inconnue, un ou plusieurs lobules glandulaires subissent une hypertrophie à la suite de laquelle leur volume s'accroît et leur nombre augmente considérablement sans que la structure de leur épithélium se modifie. Nous nous trouvons en présence de la forme de tumeur la plus simple, de l'adénome (*fig.* 1). Cet adénome peut présenter des variations

de structure dues soit à la prolifération exagérée du tissu conjonctif interlobulaire, soit à la dilatation exagérée des cavités glandulaires (kystadénome); mais, remarquons-le bien, l'épithélium de revêtement *demeure normal* (*fig.* 2) et les canaux excréteurs le demeurent également.

Faisons un pas en avant et examinons le cas où l'hypertrophie glandulaire se complique déjà d'hyperplasie glandulaire, c'est-à-dire de prolifération épithéliale exagérée, nous nous trouvons alors en présence de ce que l'on est convenu d'appeler, un peu improprement dans ce cas, l'épithéliome à cellules cylindriques (1) dans lequel la couche cellulaire de revêtement des glandes, de primitivement simple qu'elle était normalement, est constituée par plusieurs rangées superposées de cellules plus ou moins modifiées. L'on conçoit aisément qu'entre la forme adénome et la forme épithéliome il peut exister toutes les transitions. L'on conçoit aussi que les mêmes variations de structure peuvent se trouver dans les deux cas; que l'on peut avoir des épithéliomes glandulaires à stroma plus ou moins dense aussi bien que des épithéliomes kystiques de même origine (kystépithéliomes).

Poussons encore un peu notre investigation. Les cellules de l'épithélium glandulaire des acinis prolifèrent irrégulièrement; elles ne tapissent plus leurs parois, mais envahissent leur cavité et font même irruption au dehors dans le stroma. Nous nous trouvons en présence du dernier terme de la néoplasie glandulaire, du carcinome. Comme pour les tumeurs précédentes, le carcinome présente des variétés de structure dues à la prédominance plus ou moins grande du stroma conjonctif (squirrhe, carcinome encéphaloïde, etc.).

Par conséquent, adénome, épithéliome, carcinome du sein ne sont que des expressions destinées à représenter les phases d'une évolution pathologique spéciale, identique de la

---

(1) Ainsi que je l'exposerai plus loin, les termes d'épithéliome et de carcinome, souvent confondus comme synonymes de tumeur épithéliale maligne et employés indifféremment l'un pour l'autre, selon la terminologie adoptée par les auteurs, doivent recevoir une acception histologique parfaitement distincte et correspondant même cliniquement à des entités morphologiques différentes.

glande mammaire. Cette évolution pathologique pouvant s'arrêter à un point quelconque de son cycle pour continuer sous une forme désormais constante ou pouvant, au contraire, atteindre brusquement sa phase ultime et la reproduire aussi constamment.

J'ai cité, comme exemple d'une évolution pathologique glandulaire, celle de la mamelle; j'aurais pu choisir toutes

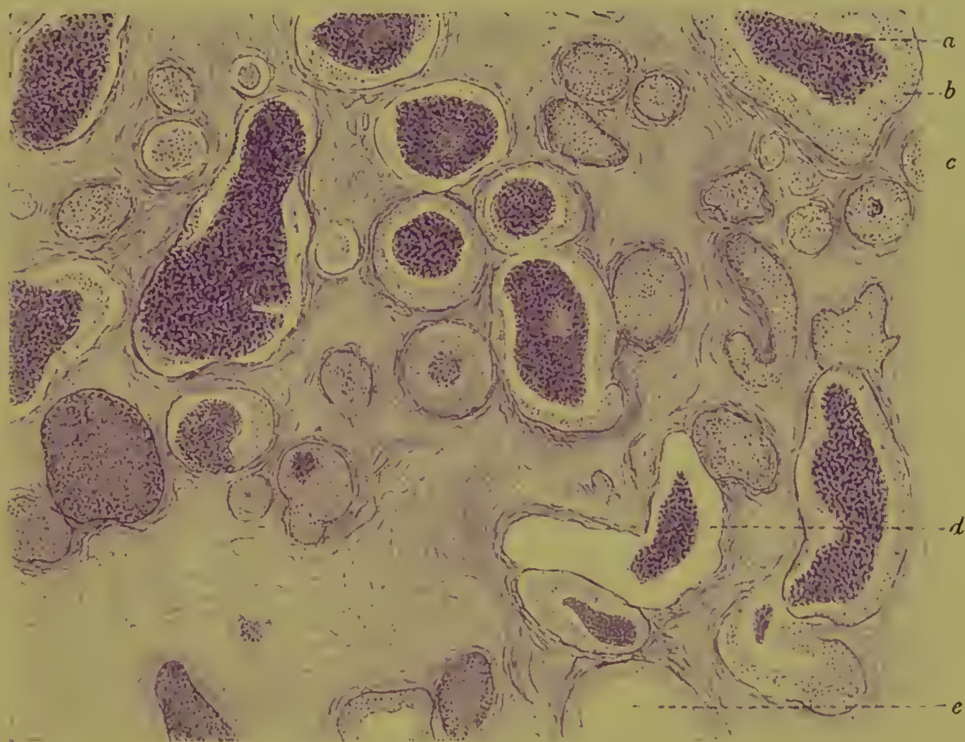


Fig. 3.

Épithéliome glandulaire du sein (n° 184 CL) montrant des acinis hypertrophiés et hyperplasiés : *a*, résidus épithéliaux tombés dans la lumière glandulaire; *b*, couche cellulaire d'un acinus; *c*, stroma; *d*, cavité dépourvue d'épithélium et n'ayant au centre qu'un amas résiduel; *e*, cavité glandulaire vide. Gross. 20/1.

autres glandes de l'économie; celles de l'utérus, de l'estomac, de l'intestin ou de la peau. Dans toutes, le processus est invariablement identique, quant au fond, il ne varie que très peu quant à la forme.

Mais nos efforts ne doivent pas seulement se borner à prouver la descendance des tumeurs d'une commune origine et à tirer de cette descendance des lois qui nous permettent

ensuite d'en dresser une classification naturelle. Un examen comparatif d'un nombre suffisant de formes néoplasiques permettrait à coup sûr d'atteindre ce but, mais ne fournirait en somme qu'une échelle morphologique dont les échelons se trouveraient néanmoins plus ou moins séparés et distincts les uns des autres. Nous devons pousser plus loin nos investigations et tâcher de découvrir en vertu de quel mécanisme évolutif un tissu normal peut, en passant par tant de formes diverses, aboutir à la transformation pathologique ultime où vont disparaître ou du moins s'atténuer fortement tous ses caractères primitifs. L'étude attentive des éléments constitutifs des tissus normaux et pathologiques va nous permettre de résoudre ce problème, et nous arriverons de la sorte non plus seulement à établir la relation morphologique des néoplasmes, mais aussi et surtout à en concevoir le développement ontogénétique.

De même que l'on ne peut poursuivre le développement d'un animal pluricellulaire qu'en le prenant à son stade initial, c'est-à-dire au stade œuf, de même aussi ne pouvons-nous faire autrement que d'envisager d'abord l'élément initial du tissu dont nous voulons saisir l'évolution, c'est-à-dire la cellule tissulaire normale, ses modifications pathologiques et avant tout ses formes de multiplication; tel sera le point de départ des observations grâce auxquelles nous aurons la base solide qui nous sera nécessaire pour éclairer nos démonstrations et pour appuyer nos déductions.

Si j'ai dû, au début de cette étude, me livrer à quelques considérations générales sur les tumeurs, c'est uniquement afin d'établir les principes communs à ce genre d'affections, principes sur lesquels j'aurai à revenir plus tard, mais dont la démonstration portant sur les néoplasies épithéliales ne visera évidemment qu'elles seules, tout en pouvant parfois s'appliquer aux autres. Telle est, par exemple, la notion de la continuité morphologique que je crois commune à toutes les tumeurs indistinctement et que je vais m'attacher à poursuivre dans l'ensemble des tumeurs épithéliales. D'autres observations au contraire, celles qui auront trait notamment au mécanisme de la prolifération, sont propres aux tissus épithéliaux et ne

pourraient sans erreur être invoquées pour expliquer le mécanisme de la formation des tumeurs conjonctives.

Ces quelques restrictions étant faites, je vais maintenant, dans les chapitres qui suivront, aborder successivement les

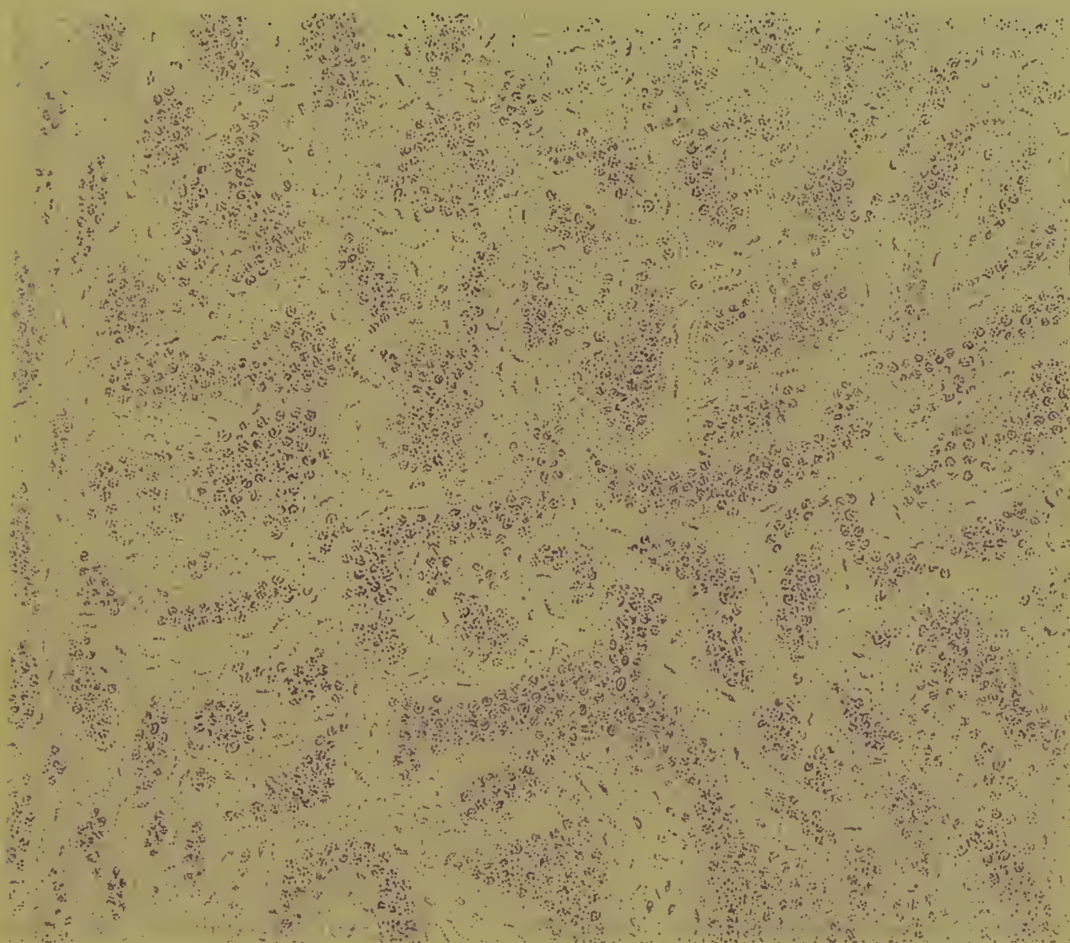


Fig. 4.

Carcinome de la glande mammaire (n° 173 CL). La topographie glandulaire a disparu et la tumeur se trouve entièrement constituée par des travées épithéliales pleines et plongées dans un stroma conjonctif. Gross. 100/1.

divers points que soulève l'histoire biologique des tumeurs épithéliales, et je commencerai par indiquer sommairement les procédés techniques dont j'ai fait usage au cours de ce travail.

CHAPITRE II

Technique et matériaux d'étude.

Précautions particulières nécessaires pour recueillir les pièces. — Fixation ; choix du réactif fixateur selon la nature des matériaux. — Orientation des fragments. — Conservation des pièces en collection. — Inclusions. — Choix du réactif colorant. — Montages dans le baume, dans la glycérine. — Objections faites aux méthodes techniques en général. — Catalogue du matériel utilisé dans le cours de ces recherches.

Les procédés d'investigation de l'histologie pathologique ne s'écartent pas beaucoup de ceux employés pour l'histologie normale et ne sauraient par conséquent faire ici l'objet d'un chapitre spécial. Toutefois, j'ai eu fréquemment dans le cours de mes recherches l'occasion de faire des emprunts aux méthodes relativement récentes d'histologie comparée, méthodes encore peu usitées en anatomie pathologique, et j'ai cru qu'il ne serait pas sans quelque utilité de les relater ici. De plus, certains tours de main, acquis personnellement ou conseillés par des collègues, m'ont facilité grandement l'emploi de procédés peu applicables, au début, à mon genre de travaux. Je les cite également et enfin j'insiste quelque peu sur la façon de recueilir les pièces et de les fixer en vue d'une bonne utilisation et d'une longue conservation.

Des traités techniques très complets existent actuellement et seront consultés avec beaucoup d'avantages par ceux qui désireraient poursuivre hors des sentiers battus les recherches spéciales d'histologie. Je ne saurais trop recommander notamment la lecture de la seconde édition du *Traité technique des méthodes d'Anatomie microscopique* de MM. Bolles Lee et Henneguy à ceux qui, ayant déjà l'habitude du microscope, sont

capables de travailler seuls et d'expérimenter judicieusement l'application à l'étude de l'histologie pathologique des nouveaux réactifs préconisés surtout en vue des recherches d'histologie comparée (1).

Qu'il me soit permis d'insister tout particulièrement d'abord sur la manière dont les pièces d'étude doivent être prélevées. La meilleure condition est de les avoir aussi fraîches que possible et encore chaudes ; on sera certain de cette façon d'éviter des causes d'erreur ou tout au moins de pouvoir, après une fixation convenable, en pousser l'étude *cytologique* aussi loin que cela sera nécessaire. Mais ce serait une erreur de croire que, seules, les pièces ainsi recueillies peuvent être utilisées. En réalité, même 24 heures après la mort, la plupart des tissus laissent discerner leurs groupements cellulaires aussi nettement qu'à l'état frais, et dans la plupart des cas ces tissus suffisent pour l'étude histologique des tumeurs, voire même pour la détermination de leurs caractères cytodiérétiques. Par conséquent, en règle générale, comme qui peut le plus peut le moins, il faut s'efforcer d'obtenir les tissus vivants, l'on doit même pour l'étude *cytologique*, c'est-à-dire la constitution intime de la cellule, les détails de sa multiplication, etc., rechercher ces tissus, mais il faut ne pas négliger non plus les pièces d'autopsies et se contenter de leur demander les indications qu'elles peuvent fournir.

Quelques mots encore sur le choix du réactif fixateur suivant la provenance des pièces. Quand le tissu est vivant et que ses cellules sont encore intactes, tous les réactifs fixateurs peuvent être mis en œuvre et le meilleur sera celui qui tuera la cellule le plus rapidement en lui conservant ses caractères. Mais lorsque, au contraire, il s'agit de tissu mort depuis longtemps, le réactif joue moins le rôle d'un véritable fixateur que celui d'un coagulant ; son choix est moins important et en tous cas l'emploi des fixateurs rapides destinés à tuer la cellule vivante devient un non-sens. La conclusion de tout ceci, c'est qu'il faut réserver les méthodes de fixation délicates par petits

---

(1) Voy. aussi : Fabre-Domergue. *Premiers principes du Microscope et de la technique microscopique* (Asselin et Houzeau. Paris, 1889).

fragments aux tumeurs vivantes et se contenter des procédés plus simples pour les tumeurs datant de 24 heures ou davantage.

L'orientation des fragments est chose très importante ; si la tumeur ne dépasse pas le volume total d'une petite noix, le mieux est de procéder méthodiquement comme suit. Avec un *bon rasoir*, on la partage d'abord en deux par une coupe perpendiculaire à sa surface et passant par son plus grand axe ; saisissant ensuite une des moitiés ainsi obtenue, on débite une série de tranches parallèles au premier plan de section et épaisses de 2 à 5 millimètres. Les tranches les plus épaisses sont immédiatement plongées dans l'alcool absolu ou dans les liquides de Perenyi, de Gilson ou de Zencker ; elles sont destinées à l'inclusion au collodion et fourniront des coupes totales très instructives de la tumeur. Les tranches les plus minces (2 millimètres) sont fixées dans la liqueur de Flemming ou de Zencker, soit entières, soit après avoir été sectionnées en fragments plus petits. Elles peuvent être incluses dans la paraffine et serviront surtout aux recherches les plus fines avec les plus forts grossissements. Il y a toujours intérêt à pouvoir s'orienter même sur les petits fragments partiels. L'on y arrive assez aisément en leur donnant une forme convenue d'avance et constante, en taillant, par exemple, des pyramides quadrangulaires dont la base correspond toujours à la partie externe de la tumeur.

Si la tumeur est trop grosse pour fournir des coupes totales, le mieux est de la couper comme précédemment par son milieu, de prendre un croquis rapide de la surface de section en notant les foyers de ramollissement, les cavités kystiques, etc., susceptibles de s'y présenter. On prélève ensuite des fragments aux endroits que l'on juge intéressants et l'on note sur le croquis les points qui y correspondent. Il est toujours bon de recueillir, lorsque le volume de la pièce le permet, cinq ou six grands fragments au moins dans l'alcool et autant dans le Flemming, puis de conserver une des moitiés de la tumeur dans l'alcool à 90 degrés. Ces précautions sont indispensables : 1° parce qu'on ne sait jamais si l'on ne se trouve pas en présence d'un cas exceptionnellement intéressant ; 2° parce que l'on doit

toujours s'efforcer d'avoir une collection de pièces bien conservées en vue d'études comparatives ultérieures.

Toute pièce recueillie est inscrite sur un cahier spécial en regard d'un numéro d'ordre, avec tous les détails y relatifs. Le ou les bocaux contenant ladite pièce reçoivent intérieurement le même numéro d'ordre inscrit au crayon mine de plomb sur un petit carré de papier d'un centimètre de côté. L'expérience enseigne bientôt que ce procédé vaut mieux que celui qui consiste à coller seulement des étiquettes à l'extérieur des flacons. Même dans ce dernier cas, il vaut mieux conserver les petits carrés de papier intérieurs avec le numéro d'ordre, car l'étiquette extérieure tombe ou s'altère fréquemment et la pièce se trouve ainsi perdue.

Dans toutes les manipulations, quelles qu'elles soient, toute pièce doit toujours être accompagnée d'un petit carré de papier portant son numéro.

Il faut avoir bien soin de ne pas malaxer les pièces ni les frotter avec les doigts au moment où on les recueille ; de même on ne doit effectuer les sections qu'avec un rasoir bien affilé et sur une lame de liège fin.

Pour fixer les tumeurs épithéliales, je me sers concurremment d'alcool absolu et à 90°, de liqueur de Perenyi (1), de liquide de Gilson (2), de Zencker (3), et enfin de liqueur de Flemming (4).

Dans l'alcool, les pièces peuvent séjourner indéfiniment si

---

(1) Acide chromique à 0,5 p. 100 3
Acide nitrique à 10 p. 100 4
Alcool 3

(2) Solution saturée de sublimé 31
Acide acétique 15 p. 85 d'eau 3
Acide nitrique 3
Alcool à 60° 10
Eau 53

(3) Bichromate de potasse 2
Sulfate de soude 1
Bichlorure de mercure 5
Eau 100
(ajouter au moment de l'emploi 5 gr. d'acide acétique p. 100)

(4) Acide chromique à 1 p. 100 15
Acide osmique à 2 p. 100 4
Acide acétique cristallisable 1

leur volume ne dépasse pas *le vingtième* au plus du liquide dans lequel elles baignent (1).

Dans le Perenyi, séjour pendant 1-24 heures au plus, selon la grosseur des pièces qui peuvent sans inconvénient offrir un certain volume. Remplacement du liquide par l'alcool à 70°, une ou deux fois renouvelé.

Dans la liqueur de Gilson, même temps de séjour, puis remplacement par l'alcool à 90°, additionné de quelques gouttes de teinture d'iode. La teinte jaune paille, ainsi produite, disparait au bout d'un temps variable ; on change l'alcool et l'on ajoute un peu d'iode. Quand la coloration jaune persiste, c'est que tout le bichlorure en excès a passé à l'état d'iodure, moins nuisible pour les pièces.

Après l'action du Zencker qui peut se prolonger plusieurs heures selon le volume des coupes, on lave longuement à l'eau courante et on traite ensuite par l'alcool iodé à 50° puis on porte dans l'alcool à 70° et à 90°.

Dans le Flemming, les pièces, dont le volume ne doit pas dépasser 4^{mm} d'épaisseur sur 10^{mm} de largeur et de longueur, séjournent 24 heures. Lavage à l'eau courante pendant trois ou quatre heures. Conservation dans l'alcool à 70 ou à 90°.

Pour effectuer les coupes, je pratique concurremment l'inclusion dans le collodion de larges tranches fixées par l'alcool ou le Perenyi, et l'inclusion dans la paraffine de petits fragments fixés au Flemming. Sur le premier mode d'inclusion, je n'ai rien de particulier à mentionner, sinon que les pièces un peu épaisses doivent séjourner plusieurs jours dans le collodion pour en être uniformément imprégnées. L'inclusion à la paraffine présente plus de difficultés, car il est parfois très difficile de couper les tissus adultes traités par cette méthode. Ils se ratatinent et deviennent friables.

Je suis pourtant parvenu à déterminer les conditions les

(1) C'est là un point très important et qui est généralement négligé au grand détriment des matériaux d'étude. Trop souvent l'on se contente d'entasser dans un petit flacon (généralement un flacon à catgut que l'on a toujours sous la main) un morceau aussi gros que le permet l'ouverture du récipient et d'y ajouter un peu d'alcool sinon d'eau de Cologne. Il en résulte une hydratation rapide du liquide qui se transforme ainsi en réactif dissociant.

plus favorables à l'application de cette méthode (1). Elles peuvent être ainsi formulées.

Pour inclure à la paraffine, éviter de se servir de pièces fixées à l'alcool, prendre plutôt celles fixées au Flemming, au Gilson ou au Zenker.

Déshydrater le plus rapidement possible dans l'alcool à 90°, absolu et le xylol. Les pièces s'altèrent, surtout dans ce dernier terme de leur déshydratation, et, en général, il suffit de les y laisser pendant un temps variant entre 20 et 60 minutes pour que celle-ci soit complète.

Inclure aussi très promptement dans la paraffine à température aussi peu élevée que possible. Une ou deux heures suffisent. Pratiquer l'inclusion dans de la paraffine fraîche et non dans celle qui a servi à faire tremper les pièces pour chasser le xylol. Il y reste toujours des traces de ce liquide qui suffisent pour enlever à la masse sa cohésion.

Les coupes sont pratiquées au moyen d'un microtôme quelconque ; le modèle à glissière de Rivet, perfectionné par Thoma, convient le mieux pour le collodion ; celui de Dumaige ou de Minot est bon pour la paraffine. Je n'ai pas à m'appesantir ici sur leur emploi dont on trouve le détail dans les ouvrages spéciaux.

Pour la coloration des coupes, je n'insisterai non plus ni sur les colorations usitées ni sur les moyens de collage des coupes sur lames; je me bornerai à dire que, pour les coupes au collodion, je me sers du picrocarmin, de l'hématoxyline de Bœhmer ou de Delafield et du carmin au borax de Grenacher, et n'insisterai un peu plus longuement que sur les méthodes de coloration encore peu répandues que j'ai eu l'occasion d'appliquer aux coupes faites à la paraffine, en vue surtout de leur étude cytologique.

La coloration par excellence de ces coupes, destinées à

(1) Depuis la rédaction de ces lignes j'ai été amené, suivant les conseils de M. Borrel, à modifier légèrement le mode d'inclusion à la paraffine en vue d'obtenir de larges coupes de tissus fixés à l'alcool. Au lieu de déshydrater par le xylol, je fais passer la pièce par les alcools graduellement forts, puis dans des mélanges d'alcool et de toluène, de toluène pur, et enfin de toluène-paraffine. Bien conduite, cette méthode m'a permis d'obtenir des coupes d'ensemble à la paraffine de 1/150° de mm. d'épaisseur et de plusieurs centimètres carrés de surface.

l'observation la plus approfondie, est celle que donne la safranine, d'après la méthode de surcoloration imaginée par FLEMMING et si heureusement perfectionnée par HENNEGUY. Avec ces perfectionnements, la méthode de surcoloration permet aussi bien l'étude du noyau que celle du corps cellulaire ; elle différencie admirablement les moindres détails de structure et met en relief de la façon la plus nette les dégénérescences intra ou extra cellulaires. Voici en quoi elle consiste.

Les coupes sont collées sur lame au moyen de l'albumine, passées au xylol, à l'alcool absolu, à l'alcool à 90° et enfin à l'eau pendant cinq minutes. On les passe ensuite successivement dans :

1° Solution alcoolique d'hématoxyline à 1 p. 100 pendant 5 minutes ;

2° Solution aqueuse de permanganate de potasse à 1 p. 100 pendant 2 minutes ;

3° Eau distillée ;

4° Safranine, solution hydroalcoolique anilinée pendant 10 minutes ou davantage. Éviter pendant ces opérations de laisser dessécher les coupes.

Après l'action de la safranine, les coupes ont acquis une teinte rouge-brun uniforme et sont à peu près opaques.

On lave alors rapidement sous un filet d'alcool à 90° pour chasser l'excès de safranine, on passe à l'alcool absolu qui commence la décoloration et enfin on termine en posant sur chaque coupe une goutte d'essence de girofle. Peu à peu la coupe se dégorge, les noyaux seuls gardent leur coloration rouge, tandis que les corps cellulaires prennent un joli ton brun clair très favorable à l'observation. Si la décoloration tarde trop à se produire, il suffit de chasser l'essence par l'alcool absolu, de laisser agir ce dernier un certain temps et de remettre ensuite de l'essence.

Les coupes *soigneusement* égouttées sont montées dans le baume (1).

(1) Il arrive parfois qu'à la suite d'un séjour trop prolongé de l'essence de girofle sur la préparation, celle-ci se couvre de cristaux ovoïdes, réfringents, très gênants pour l'observation. On fait disparaître facilement ces formations en lavant les coupes à l'éther sulfurique, tout en prenant bien soin d'en éviter la dessiccation, passant ensuite au xylol et montant dans le baume.

La méthode de Gram, modifiée par Borrel, donne aussi d'excellents résultats, mais si elle peut marcher de pair avec la précédente, elle ne lui est pas supérieure.

Toutes ces manipulations, parfois fort longues, sont grandement facilitées, si, au lieu de verser les réactifs sur les lames, on plonge celles-ci dans des récipients appropriés. M. Borrel a fait construire dans ce but, par M. Cogit, des batteries de tubes de contenance appropriée montés sur un bloc de bois perforé. Ces tubes ne peuvent contenir qu'une lame à la fois ou deux lames dos à dos; pour éviter cet inconvénient, j'ai eu l'idée de suspendre un certain nombre de celles-ci à un support commun à peu près comme les éléments d'une pile au bichromate (*fig.* 5). De la sorte les lames se trouvent séparées par un espace de quelques millimètres, les coupes ne s'abîment point par le frottement et le réactif circule librement à leur surface. M. Cogit a aussi très heureusement réalisé ce bouchon porte-lames dont l'emploi peut rendre de réels services toutes les fois que l'on a beaucoup de préparations à effectuer en même temps (1).

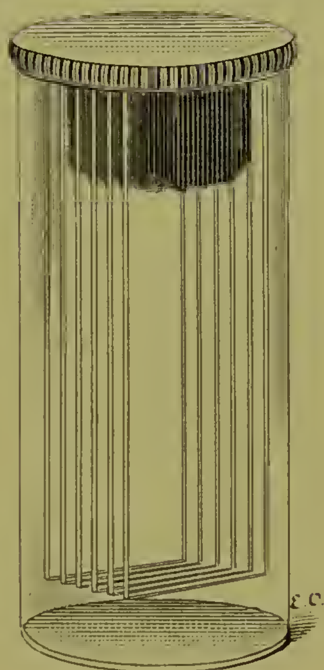


Fig. 5.
Tube contenant un bouchon porte-lames auquel sont fixées six préparations.

Ainsi que l'on peut le voir, les coupes sont toujours montées dans le baume parce que ce milieu est bien supérieur à la glycérine à tous les points de vue. On lui reproche de trop éclaircir les préparations et quelques auteurs estiment qu'il vaut mieux se soumettre à tous les inconvénients de la glycérine, dont le moindre est la perte à plus ou moins longue échéance des pièces par dessiccation, que d'en voir disparaître les fins détails. Il m'a semblé que, par l'emploi des colorations judicieusement combinées et surtout des fixations complètes, l'on pouvait toujours

(1) Fabre-Domergue. Bouchon porte-lames pour préparations microscopiques. *Annales de micrographie*, t. VI, 1894, p. 84.

atténuer ou même supprimer totalement cet inconvénient du baume et utiliser ses autres qualités.

Il faut éviter cependant, dans un cas, le montage au baume : c'est lorsqu'il s'agit de préparations, coupes ou dissociations, colorées au picro-carmin. Ce précieux réactif ne conserve son pouvoir électif que par le montage dans la glycérine picro-carminée. Son emploi, qu'il ne faut pas négliger concurremment avec celui des autres procédés dans toutes les circonstances difficiles, permet souvent, par comparaison, d'élucider rapidement certaines questions douteuses. Il m'a été très précieux, ainsi qu'on le verra plus loin, pour l'étude de certaines altérations cellulaires observées dans la tumeur de la lèvre, n° 60 C. L.

Je ne puis terminer ce qui a trait à la technique de coloration et de montage des coupes sans répondre à l'objection qui accueille invariablement toute méthode nouvelle destinée à mettre en évidence les détails de structure des tissus que l'on étudie. Cette objection peut se formuler ainsi : « La structure que dévoile la technique n'est que le résultat des manœuvres de cette technique même, elle ne correspond point à une réalité morphologique inhérente au tissu ou du moins rien ne prouve qu'elle y corresponde. »

En général, l'observateur prudent est le premier à se poser la question et à la résoudre presque d'instinct par l'expérimentation. Il est évidemment des cas où un accident de préparation peut occasionner l'illusion et l'erreur, mais celle-ci ne tient longtemps ni devant la variation rationnellement voulue des procédés techniques, ni devant l'étude des préparations. Je dois cependant insister un peu sur ce point pour relever certaines imputations erronées attribuées à l'action de la safranine et à sa précipitation en présence de divers réactifs. Dans un travail paru en 1893, M. Ohlmacher, en effet, étudiant l'action de l'acide picrique, de l'iode, de l'acide chromique sur cette matière colorante, soit *in vitro*, soit dans le sein même des tissus, a constaté qu'elle se précipite en masses ou en cristaux brun rouge, par suite de leur addition. Il a en même temps vérifié que le précipité se dissout dans l'alcool.

Partant de ce point, l'auteur s'est livré à de nombreuses expériences en vue de reproduire sur des coupes et dans des

cellules la production de précipités analogues, puis il en a conclu que les résultats fournis par les méthodes de coloration combinée basées sur l'emploi de la safranine et d'un des réactifs précités pouvaient prêter à discussion. Le procédé que nous employons n'est point de ceux-là, puisque, après l'application de la safranine sur les coupes, nous ne les soumettons qu'à l'action des alcools et du xylol, mais il n'en est pas de même de ceux où l'on préconise, après la safranine, l'action de l'acide picrique. Il me semble puéril cependant, même dans ce cas, de supposer que l'auteur n'ait pas eu une seule fois l'idée de suivre sa préparation sous le microscope et de constater l'état de sa coloration entre l'application des deux réactifs. De plus, les précipités obtenus par Ohlmacher sont solubles dans l'alcool et la décoloration des préparations à la safranine s'accomplit à l'aide de lavages très complets par ce réactif. Pourquoi celui-ci ne dissoudrait-il pas les précipités accidentellement formés sur les coupes, comme il les dissout *in vitro* ? En dernier lieu, enfin, il est facile, s'il reste le moindre doute, de noter sur une préparation les points où l'on soupçonne la formation d'un précipité, de pousser la décoloration à fond et de s'assurer si à ce point correspond une structure. Par conséquent, si les conclusions du travail de M. Ohlmacher concordent pleinement avec celles que nous émettrons sur le peu de fondement de la théorie coccidienne du cancer, nous devons déclarer tout d'abord que nos arguments seront tirés non des fautes de technique des auteurs, mais de l'insuffisance des preuves qu'ils apportent à l'appui de leur manière de voir.

L'étude des coupes doit toujours être accompagnée de dissociations des éléments fixés et colorés, et si cela est possible de l'examen de dissociations à l'état frais. Ces opérations ne présentent aucune difficulté ; pour l'étude des dissociations l'on fixe par les vapeurs d'acide osmique sur la lame même, l'on couvre d'une lamelle et l'on colore par l'addition sur les bords d'une goutte de vert de méthyle additionné de liquide de Brun ou de picro-carmin.

La plupart des matériaux d'étude que j'ai eus à ma disposition proviennent du service de clinique chirurgicale de l'hôpital Necker, ils ont tous été recueillis au moment même de l'opéra-

tion et fixés immédiatement par une des méthodes énumérées plus haut.

J'ai eu également la bonne fortune de recevoir de mon excellent ami M. Veillard, externe des hôpitaux, quelques pièces parfaitement recueillies et des préparations exécutées par les procédés que j'employais moi-même et très réussies. Enfin, M. Lyot, chef de clinique à Necker, a bien voulu me confier un certain nombre de préparations effectuées par lui d'après des pièces que je n'avais point encore rencontrées et qui ont été pour moi de précieux éléments de comparaison et de contrôle.

S'il ne m'a pas été toujours possible de réunir tous les renseignements dont j'aurais voulu m'entourer, je me suis efforcé du moins d'en recueillir le plus possible. Je crois inutile cependant de publier *in extenso* les observations relatives aux malades porteurs de tumeurs que j'ai eus à étudier et je me bornerai dans l'énumération qui va suivre à en citer les points les plus directement intéressants.

Pour faciliter les descriptions et éviter les redites, j'ai groupé, autant que faire se peut, les tumeurs d'après leur siège et ai assigné à chacune un numéro d'ordre qu'il me suffira de mentionner quand j'aurai l'occasion d'en parler. Ce numéro est celui de la collection du laboratoire de clinique chirurgicale (C. L.) où les pièces se trouvent conservées.

Tumeurs de la peau.

Cor du petit doigt du pied. Pris sur une pièce fraîche provenant d'une amputation. Salle Malgaigne. Janvier 1892.

Papillome composé du cuir chevelu. Homme de 35 ans environ. Malade du dehors. Opér. du 25 oct. 1892. Tumeur datant de 4 mois, arrondie, large d'un centimètre, épaisse de 0,5. N° 179, C. L.

Papillome développé à la face interne d'un kyste dermoïde. Homme de 45 ans. Opér. du 28 oct. 1891. Salle Malgaigne. V. Le Dentu. *Études de clinique chirurgicale*, 1892, p. 243. N° 2, C. L.

Papillome malin de la région sacrée. L. Mélanie, 56 ans. Salle Lenoir, n° 17. Opérée le 24 déc. 1892. Il y a quatorze ans, la malade s'aperçut qu'elle avait une petite tumeur de la grosseur d'une noix environ, au sommet du sillon interfessier. A la suite d'une chute, la tumeur s'ulcéra et il en sortit du pus, au dire de la malade. Depuis quatorze mois, au-

dessous de la tumeur primitive il a paru une grosseur qui s'est ulcérée et qui, croissant rapidement, en a nécessité l'ablation.

Tumeur large de 10 centimètres, longue de 15 centimètres, épaisse de 5 centimètres, ovalaire, constituée par des végétations rougeâtres non saignantes, rappelant l'aspect des bourgeons charnus de bonne nature. Vers son tiers inférieur, elle présente une fente correspondant au sillon interfessier et dans laquelle le doigt perçoit la sensation d'une surface osseuse dénudée, le sacrum. La tumeur est enlevée au bistouri. Pendant l'opération, sous l'influence de la pression, l'on voit sourdre un liquide crémeux, jaunâtre, analogue à du pus. L'examen microscopique permet de reconnaître que ce pus n'est constitué que par des cellules épithéliales en suspension dans un liquide incolore. A la coupe, la tumeur présente une coloration d'un gris rosé assez uniforme. A sa base se trouvent de petites cavités kystiques, grosses comme une tête d'épingle ou un petit pois, et contenant une matière blanc jaunâtre, formée de cristaux de cholestérine. N° 198. C. L.

La malade traîna après l'opération jusqu'au 6 octobre 1893 sans jamais pouvoir se débarrasser des récidives *locales* qui survenaient, et mourut à cette date, 10 mois après la première intervention. Grâce à l'obligeance de M. Weber, alors externe du service, j'ai pu avoir la relation de son autopsie et m'assurer que la tumeur ne s'était pas généralisée. Seuls les ganglions lombaires étaient hypertrophiés, ramollis et caséeux. Bien que le néoplasme eut envahi la marge de l'anus, les parois du rectum furent trouvées intactes. La malade est morte, en somme, de consomption lente et peut-être aussi de l'infection occasionnée par l'énorme foyer suppuré qu'elle portait depuis si longtemps.

Épithéliome de la joue. P. Augustin, 60 ans. Opér. du 12 avril 1891. N° 59. C. L.

Épithéliome de la joue. Homme de 35 ans. Opér. du 9 avril 1892. Tumeur grosse comme un pois, datant de 4 mois, non ulcérée. N° 136. C. L.

Épithéliome de la peau du poignet, consécutif à une brûlure. Préparations du Dr Laguesse provenant d'un malade amputé à l'Hôtel-Dieu en 1883.

Carcinome de la plante du pied droit. Célestine F..., 64 ans. Salle Lenoir, n° 19. Opér. du 23 février 1892. La tumeur date d'un an. A la suite d'une écorchure sur un durillon apparut une petite grosseur du volume d'une cerise. Cautérisée au nitrate d'argent la tumeur est couverte d'une eschare qui ne tarde pas à tomber. Traitement infructueux au chlorate de potasse. Au moment de l'extirpation la tumeur est saillante, bien circonscrite, du volume d'une coque de noix, ulcérée, bourgeonnante. N° 121. C. L.

Épithéliome du sillon naso-génien. Homme de 40 ans environ. Salle Malgaigne, n° 18. Opér. du 5 novembre 1892. Tumeur grosse comme une

noisette, saillante, non ulcérée, mais adhérente à la peau qui présente à son niveau une surface irrégulière et bourgeonnante. N° 182. C. L.

Épithéliome glandulaire de la région temporale. Malgaigne. Opér. du 9 décembre 1891. Tumeur large de 5 centimètres, peu saillante, ulcérée, crouteuse et mamelonnée. Une autre petite tumeur de même nature derrière l'oreille. N° 191. C. L.

Épithéliome de la joue. Malgaigne. Opér. du 5 avril 1891. N° 56. C. L.

Épithéliome du sillon naso-palpébral. Édouard F..., 46 ans. Malgaigne, n° 27. Opér. du 26 janvier 1892. Le malade dit présenter cette tumeur depuis 20 ans. Elle est bosselée, grosse comme un pois, peu adhérente aux parties profondes. N° 109. C. L.

Carcinome de l'angle interne de l'œil. Femme de 46 ans. Opér. du 14 mars 1893.

La pièce enlevée comprend : une partie de la peau et des os du nez, le globe oculaire tout entier et une partie de la paroi inférieure de l'orbite. L'œil présente vers son côté interne un commencement d'altération. La cornée est légèrement entamée par la prolifération du néoplasme. N° 216. C. L.

Épithéliome de la joue. Opéré, le 27 avril 1892, par M. Delbet. Salle Malgaigne, n° 139. C. L.

Épithéliome sous-oculaire. Récidive. Malgaigne, n° 20. Opér. du 27 octobre 1891.

Tumeur grosse comme un œuf de pigeon, non ulcérée, laisse sourdre à la coupe une matière jaunâtre épaisse. N° 87. C. L.

Épithéliome de la région temporale. Salle Malgaigne. Opération du 10 décembre 1892.

Le malade présente deux tumeurs, l'une siégeant à 1 centimètre en avant de l'oreille droite et large comme une pièce de 1 franc environ, ulcérée, grisâtre, faisant sur la peau une saillie de 1 centimètre environ, lobulée. A la coupe elle se montre composée d'un tissu mou, grisâtre, presque encéphaloïde. Certains de ses lobules *sont creux* et contiennent un liquide clair incolore. La deuxième tumeur située un peu au-dessous de la première est grosse comme une lentille, non ulcérée et fait à peine saillie à la surface de la peau dont elle ne se distingue que par une coloration jaunâtre et une légère induration. N° 192. C. L.

Épithéliome de la joue. Malgaigne, n° 40. Opér. du 26 janvier 1892.

Tumeur grosse comme une noisette, ulcérée, bourgeonnante. A la coupe elle présente un tissu grisâtre mou *creusé de cavités* pleines d'un liquide incolore. N° 108. C. L.

Carcinome du pavillon de l'oreille gauche. Pièce recueillie par M. Veillard, provenant d'une opération de M. le Dr Monod à Saint-Antoine, le 26 novembre 1891.

Épithéliome de la cuisse. Homme de 30 ans, inopérable. Fragment excisé le 25 mars 1893. La tumeur primitive siégeant sur la face antérieure de la cuisse gauche, à 10 centimètres environ du pli de l'aine, présente l'aspect d'une masse fongueuse, aplatie, de 10 centimètres de diamètre et faisant sur la peau une saillie de 3 ou 4 centimètres. La surface en est rougeâtre, mamelonnée, couverte d'un pus infect. Elle date de 14 mois. Au pli de l'aine a paru depuis 4 mois une tumeur secondaire ganglionnaire dont le volume égale celui d'une pomme. A son niveau la peau est rouge, enflammée. Tous les ganglions de la région semblent plus ou moins indurés. N° 222. C. L.

Tumeurs de la muqueuse bucco-pharyngienne, du larynx.

Carcinome de la langue. Salle Malgaigne. Homme de 40 ans environ. Opér. du 23 décembre 1892.

Tumeur mal limitée; on constate seulement une induration de toute la portion antérieure de la langue et sur le dos de celle-ci un sillon longitudinal ulcéré. Cette forme se rapproche beaucoup de celle figurée par M. Lancereaux. *Atlas d'anatomie pathologique*, pl. 3, fig. 6. N° 197. C. L.

Carcinome de la langue et du plancher de la bouche. Salle Malgaigne, n° 50. Homme de 65 ans.

Aucune partie de la tumeur n'est ulcérée. Sans délimitation bien nette, l'induration s'étend sur toute la région antérieure de la langue et le plancher de la bouche. Le maxillaire inférieur est envahi. Résection de toute la région mentonnière. N° 193. C. L.

Carcinome de la langue. Auguste C., 69 ans. Salle Blandier, n° 11, Saint-Antoine. Opér. effectuée par M. Monod, le 7 mars 1892. Pièce recueillie par M. Veillard.

Épithéliome de la langue. Frédéric F. Salle Broca, n° 44, Saint-Antoine. Opér. effectuée par M. Monod, le 10 novembre 1891. Pièce recueillie par M. Veillard.

Tumeur siégeant à la partie latérale gauche de la langue, longue de 4-5 centimètres, large de 3 centimètres, présentant une épaisseur maxima de 1 centimètre 5.

Épithéliome de la langue. Opér. faite en ville par M. le Dentu, le 22 octobre 1891.

Récidive après 14 ans. N° 85. C. L.

Carcinome du voile du palais. Saint-Antoine. 1892. Pièce recueillie par M. Veillard.

Papillome de la face interne de la joue gauche. Op. du 28 mars 1893, effectuée par M. Ricard. Salle Malgaigne.

La tumeur, saillante de 1 centimètre environ, non ulcérée, occupe la joue gauche et s'étend vers le pilier du voile du palais. Peu étendue en profondeur. N° 224. C. L.

Carcinome de la face interne de la joue. Louis G... Saint-Antoine. Op. du 26 mars 1892, faite par M. Monod, pièces recueillies par M. Veillard.

Carcinome de la commissure labiale. Salle Malgaigne, n° 29. Op. du 27 avril 1894. N° 288. C. L.

Épithéliome de la lèvre inférieure. Homme de 60 ans environ. Un fragment est excisé d'abord le 19 mars 1891. La tumeur entière est extirpée le 28 avril 1891, après traitement infructueux par la pyoctanine. N° 62. C. L.

Épithéliome de la lèvre inférieure. Malgaigne. Opér. du 12 juillet 1892. N° 171. C. L.

Épithéliome de la lèvre inférieure. Opér. en ville, effectuée par M. Lyot en novembre 1890.

La pièce comprend toute l'épaisseur de la lèvre (faces externe et interne). N° 12. C. L.

Épithéliome de la lèvre. Récidive. Opér. du 20 avril 1890.

La tumeur, profondément située, laisse sourdre à la coupe une matière crémeuse jaunâtre. Une tranche brossée au pinceau laisse voir une membrane fibreuse solide, formée d'alvéoles primitivement remplies par les masses caséeuses (résidus épithéliaux). N° 60, C. L.

Épithéliome de la lèvre. Opéré par M. le D[r] Lucas, à Concarneau. Vieillard de 72 ans, fumeur. La tumeur, cautérisée il y a 6 ans, occupe maintenant toute la lèvre inférieure du côté gauche.

Épithéliome de la lèvre. Opéré par M. le D[r] Lucas, à Concarneau. Pièce recueillie dans les mêmes conditions que la précédente.

Épithéliome du plancher de la bouche. Salle Malgaigne, n° 22. Op. du 8 février 1895.

Petite tumeur du volume d'un haricot, dense, grisâtre, aplatie. N° 334. C. L.

Épithéliome du larynx. Fragments excisés à la pince par M. Brault, à Saint-Antoine, le 10 mai 1892. Homme de 52 ans.

Tumeurs des maxillaires, du tube digestif et de ses annexes.

Kysépithéliome du maxillaire inférieur droit. Salle Lenoir, n° 12. Femme de 34 ans. Opér. du 21 mars 1893.

Récidive d'une tumeur opérée trois années auparavant à l'hôpital Beaujon.

Tumeur du volume d'une pomme constituée par des kystes de grosseur variable, depuis celle d'un petit pois jusqu'à celle d'une noix, contenant un pus infect ou un coagulum caséeux. Les parois de certains de ces kystes sont osseuses, d'autres présentent une consistance ferme, élastique. Parois des cavités lisses, rougeâtres, avec quelques fongosités muriformes. N° 218, C. L.

Kysépithéliome du maxillaire inférieur. Salle Lenoir. Femme de 51 ans. Opér. de novembre 1891. N° 6, C. L. V. Le Dentu, *Étude de clinique chirurgicale*, p. 142, où cette observation a été publiée.

Épithéliome du maxillaire inférieur. Opér. effectuée le 2 avril 1892, par M. Monod. Pièce recueillie par Veillard. Homme de 58 ans. Résection de la partie moyenne et de la branche horizontale droite du maxillaire inférieur.

Carcinome du sinus maxillaire et des fosses nasales. Malgaigne, n° 41. Opér. du 17 février 1891.

La tumeur était composée de masses muriformes semi-transparentes qui tapissaient les muqueuses et remplissaient en partie le sinus maxillaire. V. Le Dentu, *Études de clinique chirurgicale*.

Carcinome du sinus maxillaire et des fosses nasales. Salle Malgaigne, n° 19. Opération du 16 février 1894.

La malade porteur de cette tumeur avait été opérée quatre ans auparavant à Saint-Louis, par M. le professeur Le Dentu, d'une tumeur des fosses nasales et du maxillaire supérieur. Il en était résulté la production d'une cavité assez grande à la place du sinus maxillaire. C'est dans cette cavité communiquant avec les fosses nasales que s'est développée la tumeur qui a motivé la présente opération. N° 272. C. L.

Carcinome de l'œsophage. Autopsie du 24 avril 1891. Salle Malgaigne. Homme de 55 ans environ.

Rétrécissement annulaire de l'œsophage au niveau de la crosse de l'aorte. Parois du rétrécissement mesurant environ 8 millimètres d'épaisseur. Un peu au-dessus l'on observe des points blanchâtres, opalins, de forme souvent allongée dans le sens de l'axe longitudinal de l'œsophage. N° 61. C. L.

Carcinome de l'estomac, généralisation au diaphragme, au foie, aux poumons. Hôpital de la Pitié. Autopsie.

L'autopsie ayant été pratiquée l'été dans de mauvaises conditions, les pièces du foie et du diaphragme seules ont pu être conservées. Je dois ces pièces à l'obligeance de M. Veillard.

Adénome du rectum. Opération en ville de M. Le Dentu, 21 novembre 1890. N° 15. C. L.

Adénome du rectum. Opération en ville de M. Le Dentu, 21 janvier 1892. N° 103. C. L.

Épithéliome du rectum. Charles L..., 46 ans. Salle Malgaigne. Opér. du 25 octobre 1890.

Tumeur végétante annulaire occupant la partie inférieure du rectum. N° 1. C. L.

V. Le Dentu, *Études de clinique chirurgicale*, p. 268.

Carcinome du rectum. Salle Lenoir, n° 11. Opér. du 13 avril 1893, effectuée par M. Ricard. N° 225. C. L.

Carcinome de la glande parotide. Salle Malgaigne. Opér. du 16 juin 1891.

Tumeur du poids de 85 grammes. N° 69. C. L.

Carcinome de la glande parotide. Salle Malgaigne. Opér. du 14 juin 1892. N° 155. C. L.

Carcinome squirrheux de la glande parotide. Malgaigne, n° 28. Opér. du 24 mars 1893. Tumeur grosse comme une noix, fibreuse, dure. N° 215. C. L.

Tumeurs de la mamelle.

Adénome du sein. Salle Lenoir. Jeune femme de 30 ans environ. Opér. du 3 février 1891.

Tumeur aplatie, grosse comme un œuf, nettement circonscrite et distincte de la glande. Consistance ferme et uniforme. A la coupe on aperçoit à l'œil nu des lobules glandulaires blanchâtres uniformément répartis dans un stroma fibreux. N° 33. C. L.

Adénome du sein droit. Henriette D..., 32 ans. Salle Cruveilhier. Lit n° 12 *bis*. Saint-Antoine. Opération effectuée par M. Monod. Pièce recueillie par M. Veillard. Tumeur de la grosseur d'un œuf.

Tumeur kystique du sein. Opér. du 19 février 1892, effectuée par M. Monod. Pièce recueillie par M. Veillard.

Maladie kystique des mamelles chez une chienne.

Je dois à l'obligeance de M. le professeur RAILLET (d'Alfort) d'avoir pu étudier chez cette chienne une forme de tumeur bénigne de la mamelle, très voisine histologiquement et cliniquement de celle décrite par M. RECLUS, et désignée par lui sous le nom de maladies kystiques de la mamelle. La chienne qui portait cette tumeur me fut envoyée vivante d'Alfort, dans le courant du mois d'avril 1892. Elle présentait deux tumeurs du volume d'un œuf et siégeant chacune à une mamelle distincte, sans connexion l'une avec l'autre. L'une des tumeurs était ulcérée. Le 18 avril, j'extirpai cette dernière complètement, suturant avec soin la plaie et laissant en place l'autre tumeur pour en suivre le développement. La tumeur extirpée était formée de kystes gros comme un pois ou un grain de millet étroitement accolés les uns contre les autres, à parois élastiques, comme cartilagineuses et remplis d'un liquide incolore hyalin. La chienne fut gardée au laboratoire jusqu'au mois d'avril 1893 et la tumeur laissée en place ne présenta point, durant cette période d'une année, la moindre tendance à croître ou à s'ulcérer. Je la confiai alors à une personne qui me promit de me la rendre si les progrès de la maladie l'exigeaient et depuis je ne l'ai pas revue. N° 138. C. L.

Épithéliome glandulaire du sein. Opéré en ville par M. LE DENTU le 28 mars 1892. N° 129. C. L.

Épithéliome glandulaire du sein. Femme de 48 ans. Salle Lenoir, n° 18.

La tumeur est mal limitée, dure, fibreuse, rayonnante avec quelques noyaux volumineux. Ceux-ci laissent sourdre à la coupe des filaments blanchâtres. La malade dit avoir vu sourdre un liquide blanchâtre par le mamelon qui est un peu rétracté. Pas d'adhérences à la peau. N° 184. C. L.

Carcinome du sein. Opér. du 22 juillet 1892. N° 173. C. L.

Carcinome du sein gauche. Salle Lenoir, lit n° 12. Opér. du 12 janvier 1892. N° 104. C. L.

Carcinome du sein. Opér. du 21 juin 1892. N° 161. C. L.

Carcinome du sein. Salle Lenoir, n° 15. Opér. du 12 janvier 1892. N° 105. C. L.

Carcinome double du sein. Août 1892. Les deux tumeurs pèsent 466 et 443 grammes. N° 80. C. L.

Carcinome squirrheux du sein. Mars 1892. Saint-Antoine. Pièce recueillie par M. VEILLARD.

Carcinome du sein. Jeune femme de 25 ans, opérée en ville par M. LE DENTU le 6 juin 1891. N° 73. C. L.

Carcinome du sein. Opéré en ville par M. LE DENTU, le 27 juin 1892. Poids : 1 956 grammes. N° 166. C. L.

Carcinome du sein. Marie G. Salle Lenoir, n° 14. Opér. du 13 mai 1892. N° 147. C. L.

Tumeurs des organes génito-urinaires.

Épithéliome papillaire de la vessie. Salle Malgaigne, n° 40. Louis D., 60 ans. Opér. du 24 mars 1893.

Tumeur molle, grisâtre, extrêmement friable, grosse comme une noisette, constituée par des villosités assez fines réunies entre elles par une base commune de 5 millimètres de diamètre. N° 221. C. L.

Épithéliome de la verge. Malgaigne. n° 6. Opér. du 22 janvier 1892. N° 106. C. L.

Une année après, le même malade se présente avec une adénite épithéliomateuse du pli de l'aine et l'on pratique l'ablation de cette récidive le 31 janvier 1893. N° 209. C. L.

Épithéliome du corps de l'utérus. Opér. du 13 avril 1891. Salle Lenoir.

L'utérus extirpé est un peu plus gros qu'à l'état normal. Ouvert il présente une tumeur grisâtre fongueuse, grosse comme un œuf, limitée à la paroi postérieure. Le col est intact. N° 58. C. L.

Épithéliome du col et de l'isthme de l'utérus. Mme C., 32 ans. Hystérectomie vaginale le 9 juin 1892. N° 150. C. L.

Épithéliome du col de l'utérus. Hystérectomie vaginale du 15 décembre 1892. N° 194. C. L.

Épithéliome du col de l'utérus. Louise L., 35 ans. Pavillon Gosselin, Saint-Antoine. Opér. effectuée par M. Monod le 15 mars 1892. Pièce recueillie par M. Veillard.

CHAPITRE III

Terminologie et classification des tumeurs épithéliales.

Définitions et utilité du terme « Cancer ». — Anciennes classifications binaires. — Sens du mot carcinome d'après Müller. — Tumeurs épithéliales ou épidermidales de Lebert. — Hannover crée le terme d'épithéliome. — Terminologie de Thiersch — de Waldeyer — de Lancereaux — de Cornil et Ranvier — de Rindfleisch — de Ziegler — d'Augier et Van Ermengem — de Bard — d'Hermann et Lesur — d'Hauser — de Quénu — d'Albarran de Delbet. — Coup d'œil général sur la terminologie des tumeurs épithéliales. — Classification de ces tumeurs en *euthéliomes*, *épithéliomes* et *carcinomes*, basée sur le degré de leur désorientation cellulaire.

Dès l'antiquité la plus reculée, le terme de cancer a servi à désigner toutes les tumeurs à marche envahissante et rapide déterminant la mort. Mais peu à peu, sous l'influence des découvertes de l'histologie pathologique, l'on a été conduit à reconnaître la multiplicité spécifique des cancers et à refuser même à ce mot le droit de cité dans le langage médical.

Cependant, il existe cliniquement un groupe de tumeurs dont l'évolution présente les plus grands traits de ressemblance. Ces tumeurs, qu'elles dérivent, comme les sarcomes, du tissu conjonctif ou qu'elles proviennent, comme les carcinomes et les épithéliomes, du tissu épithélial, ont pour commune caractéristique une tendance à l'envahissement rapide et à la généralisation. Elles peuvent évoluer avec plus ou moins de lenteur, suivant leur siège et la nature même de l'individu qui les porte; parfois leur marche progressive est assez peu rapide pour laisser à l'âge ou à une maladie intercurrente le temps de substituer à la leur sa terminaison fatale.

Les cliniciens ont depuis longtemps déjà désigné l'ensemble

de ces tumeurs sous le nom de cancers, terme qui correspond parfaitement à celui de tumeurs malignes.

Prise dans ce sens, l'expression de cancer est utile, puisqu'elle représente une entité clinique indiscutable, et nous devions nous ranger à l'opinion des auteurs qui la conservent et la défendent. Toutes les fois que le médecin se trouvera en présence d'une tumeur à croissance rapide, à envahissement constant, et que cette tumeur échappera, de par son siège, aux moyens habituels d'investigation, il se verra obligé, pour lui trouver une appellation, de choisir entre le mot cancer et l'expression tumeur maligne. Les deux ne préjugent rien de la nature histologique de l'affection, la première a pour justifier son emploi un usage séculaire et un sens bien précis.

Beaucoup d'anatomo-pathologistes cependant n'admettent point le mot cancer. M. le professeur Cornil (*Diction. Dechambre*, p. 364) le définit ainsi : « Toutes les tumeurs qui désorganisent les tissus dans lesquels elles se développent en se substituant à eux, qui s'étendent au voisinage par continuité et par dissémination, qui récidivent après l'ablation, qui ne cèdent à aucun traitement, qui se généralisent ordinairement par des noyaux développés dans divers organes et par leur marche progressive, amènent un état cachectique spécial et la mort ». Se basant sur ce fait que beaucoup de tumeurs histologiquement identiques se comportent d'une façon bénigne ou maligne, suivant leur siège, l'auteur conclut que le terme cancer ne correspond pas toujours à la définition qu'il en a donnée.

Pour amener cette concordance cependant, il suffirait de modifier légèrement un des termes de la définition et d'admettre, par exemple, que, de même qu'il existe des maladies à terminaison presque toujours mais non fatalement mortelle, de même aussi il existe des cancers, c'est-à-dire des tumeurs caractérisées par la possibilité de l'envahissement et de la généralisation, dont le pronostic peut être plus ou moins grave, suivant les circonstances.

L'on pourrait alors grouper sous le terme de cancer les tumeurs d'origine diverse à marche envahissante rapide susceptibles de généralisation et à terminaison presque toujours fatale.

Quoi qu'il en soit, si l'on admet le terme dans le sens histologique du mot, il suffit de partager les cancers en deux groupes principaux, correspondant aux tumeurs malignes d'origine conjonctive et aux tumeurs malignes d'origine épithéliale, pour établir la concordance entre les faits cliniques et les données de l'histologie pathologique. L'on se trouve ainsi amené à distinguer :

1° Les cancers conjonctifs ;

2° Les cancers épithéliaux.

Il convient d'ajouter cependant que, si le terme de cancer est une expression commode, indispensable même en clinique, il n'en est pas tout à fait de même en matière d'histologie pathologique, où son emploi peut entraîner des confusions. C'est très certainement même la crainte de ces confusions qui a poussé les observateurs les plus précis et les plus consciencieux à en proscrire l'usage. Mais, comme les mots ne valent que par le sens que nous leur attribuons, comme, d'autre part, l'histologie pathologique ne peut absolument se détacher de la médecine dont elle n'est qu'une branche indispensable et qu'elle doit autant que possible viser à s'identifier à elle, je crois que, même en langage histologique, l'on peut conserver le terme de cancer, à la condition de lui laisser sa signification générale de tumeur maligne et d'éviter de s'en servir dans la terminologie spécifique des productions néoplasiques.

L'expression de cancroïde, principalement employée par les histologistes anglais et qui comprenait au début tout ce qui, selon l'expression de Thiersch (1865, p. 20), était du cancer tout en n'en étant pas, est encore usitée dans la terminologie actuelle comme synonyme d'épithéliome à globes épidermiques. Dans un sens plus vague encore, il désigne les tumeurs épithéliales à évolution lente, dépourvues habituellement de tendance à la généralisation.

Nous n'avons à nous occuper ici que du groupe des cancers épithéliaux, ou, pour mieux dire, ce groupe de cancers sera le seul que nous aurons à étudier dans le cadre plus étendu des tumeurs épithéliales.

Mais si ces tumeurs forment, par leur nature et leur commune origine, un groupe remarquablement homogène, elles n'en

présentent pas moins une complexité de formes telle, que les subdivisions créées pour leur étude, les termes employés pour les désigner constituent une synonymie assez compliquée qu'il importe d'établir tout d'abord sous peine de confusion. Ce qui caractérise en effet cette synonymie, c'est encore moins le nombre et la variété des termes que la diversité de leur application. Qu'il me soit donc permis de résumer brièvement ici les principales classifications et terminologies proposées par les auteurs. Il serait, je pense, inutile et oiseux de refaire l'historique complet de cette terminologie en partant des temps anciens; on en trouvera dans l'ouvrage d'Alberts (1887) un résumé très complet qui va d'Hippocrate jusqu'à nos jours. Nous n'avons à envisager ici les tumeurs épithéliales qu'au point de vue de leur constitution intime ; leur véritable connaissance date de l'époque où l'on a appliqué le microscope à l'étude de l'anatomie pathologique et où est née par conséquent l'histologie pathologique.

Les classifications publiées antérieurement n'ont qu'un intérêt purement historique et peuvent être passées sous silence. De plus, le seul but qui nous intéresse pratiquement, c'est de pouvoir nous mouvoir en connaissance de cause au milieu des expressions employées par les auteurs dont nous aurons à citer les travaux et à utiliser les observations.

Selon la doctrine professée par chacun de ceux qui ont tenté une classification des tumeurs épithéliales, celles-ci ont été ou réparties dans des groupes différents souvent très éloignés les uns des autres, ou au contraire réunies conformément à leur commune origine.

Je n'ai pas besoin de rappeler ici les anciennes divisions binaires de Lebert, de Laënnec, de Robin, etc., qui partageaient les tumeurs en deux grands groupes selon que celles-ci présentaient un tissu analogue à ceux de l'économie normale (Homologie, Homœomorphie) ou un tissu différent (Hétérologie, Hétéromorphie). Ces anciennes classifications étaient toutes inspirées par l'effort que s'imposaient les auteurs pour faire cadrer les données de la clinique avec les nouvelles découvertes de la micrographie. Lorsque l'inanité de tous les caractères spécifiques successivement invoqués pour diagnostiquer les tumeurs eût été

démontrée par un nombre respectable d'insuccès, l'on pensa alors que mieux valait peut-être les étudier en elles-mêmes, les laisser se grouper *naturellement* et ne tirer de leurs caractères histologiques que les indications qu'on pourrait raisonnablement en espérer et qui ne peuvent d'ailleurs que croître en nombre et en importance à mesure que l'on pénètre plus profondément dans leur intimité.

Sous l'ancienne dénomination de Carcinome (1) J. Müller (1838) comprend non seulement toutes les tumeurs épithéliales, mais encore très probablement un certain nombre de tumeurs conjonctives. C'est à lui que l'on doit la distinction des carcinomes en *Carcinoma simplex*, *alveolare*, *medullare*, etc., correspondant aux diverses formes de dégénérescence admises encore de nos jours. Les termes de Müller ont été presque tous conservés dans le langage des histologistes allemands, qui n'emploient que très rarement au contraire celui d'épithéliome.

Bien avant que Thiersch n'ait établi l'origine épithéliale des cancers de la peau, les anatomo-pathologistes en avaient reconnu la véritable nature sans en entrevoir l'histogénèse. Lebert (p. 8, 11, 396), par exemple, dès 1845, donne à certaines tumeurs de la lèvre le nom de tumeurs épithéliales ou épidermidales, mais les distingue à tort des véritables cancers parce qu'il n'y trouve pas de cellules cancéreuses. Ces tumeurs contenaient des globes épidermiques et étaient, à n'en pas douter, des épithéliomes. La même observation peut s'appliquer à Velpeau (1846), à Mayor (1846), à Frerichs, etc., qui se sont servis d'expressions analogues. Pour tous ces auteurs cependant, les tumeurs qu'ils désignaient sous cette commune dénomination entraient dans la catégorie des tumeurs homœomorphes et possédaient, par conséquent, un certain caractère de bénignité bien distinctif des vrais cancers. On pourrait plutôt les assimiler aux cancroïdes.

Hannover (1852), en créant le terme d'épithéliome, y fait rentrer toutes les tumeurs malignes dont il reconnaît la nature épithéliale, que ces productions se développent dans la peau ou

(1) Le mot *καρκίνωμα* aurait été employé en premier lieu par Hippocrate selon Alberts, par Galien selon d'autres auteurs. Il semble surtout avoir été appliqué aux tumeurs dont les ramifications dans les tissus figurent grossièrement les pattes étalées d'un crabe (*καρκινος*).

qu'elles siègent dans les muqueuses et sans préjudice aucun de leur stade évolutif. Les tumeurs épithéliales de Lebert, les canceroïdes de Bennett, les cancers de l'intestin sont pour lui des épithéliomes. Par conséquent, ce terme, tel que l'entendait son préconisateur, comprendrait toutes les néoplasies épithéliales connues aujourd'hui sous le nom de carcinomes par un grand nombre d'histologistes allemands.

Le terme d'épithéliome ne fut pas, semble-t-il, accueilli avec beaucoup de faveur au moment de son apparition. La plupart des auteurs postérieurs à Hannover ne s'en servirent pas et leur préférèrent celui de cancers épithéliaux ou de carcinomes.

Schuh, Rokitansky, Wedel, qui écrivirent sur le sujet après Hannover, continuèrent à employer les dénominations déjà anciennes de Müller, et Forster (1855), à qui l'on doit les premières observations sur les cancers glandulaires, distingue simplement les tumeurs épithéliales (papillomes et tumeurs glandulaires) des cancers épithéliaux ou canceroïdes. Il est même assez curieux de constater que Forster, devançant en cela Thiersch lui-même de dix ans et Waldeyer de bien plus longtemps encore, admet parfaitement l'origine épithéliale des premières, tandis qu'il assigne faussement aux secondes une origine conjonctive.

Sous la dénomination de cancers épithéliaux, Thiersch (1865) n'a envisagé que les tumeurs développées aux dépens de la peau, de la muqueuse buccale et de celle des organes génitaux. Il n'emploie aucun des termes proposés par ses devanciers, bien que dans ses descriptions et dans ses figures l'on puisse trouver la plupart des formes néoplasiques épithéliales ou glandulaires susceptibles de se développer, soit aux dépens des glandes, soit aux dépens de l'épiderme cutané. Nous aurons trop souvent l'occasion de revenir sur cette œuvre fondamentale pour nous attarder à la résumer ici. Thiersch n'a guère étudié que les épithéliomes et les carcinomes de la peau, mais il l'a fait de façon à laisser peu de choses à glaner après lui, en ce qui concerne surtout l'anatomie microscopique topographique de ces tumeurs.

Dans ses travaux sur le développement du carcinome, Wal-

DEYER n'admet point les termes de carcinome épithélial, de cancroïde, de cancer alvéolaire. Pour lui, toutes les tumeurs épithéliales malignes doivent être considérées comme des carcinomes. Les formes de carcinomes décrites par ses devanciers ne sont que des variétés qui se peuvent rencontrer aussi bien dans les cancers à cellules épithéliales plates, dans les cancers à cellules cylindriques et dans les cancers glandulaires (1855, p. 152).

Si l'on songe que c'est à WALDEYER que l'on doit les premières recherches sur l'histogénèse des tumeurs glandulaires, et que c'est lui qui a démontré pour ces tumeurs l'origine épithéliale que THIERSCH avait déjà reconnue dans les cancers de la peau, si l'on tient compte surtout de l'influence que ses importants travaux devaient avoir sur l'histologie pathologique et sur l'école allemande en particulier, l'on s'explique assez aisément pourquoi celle-ci a adopté sa terminologie malgré les inconvénients qui pouvaient en résulter et les confusions auxquelles elle peut donner lieu.

M. LANCEREAUX (1877), qui, l'un des premiers, en France, s'est prononcé le plus nettement en faveur de la spécificité cellulaire, a suivi la division binaire des anciens auteurs. Les tumeurs épithéliales sont, selon lui, ou homoplastiques, ou hétéroplastiques. Dans celles du premier genre rentrent les ichthyoses et les kératoses comme néoplasies épidermiques, les adénomes comme néoplasies glandulaires ; dans celles du second genre, il comprend : 1° les néoplasies du tissu épithélial pavimenteux : épithéliome pavimenteux; 2° les néoplasies du tissu épithélial cylindrique : épithéliome cylindrique; 3° les néoplasies du tissu épithélial glandulaire : épithéliome glandulaire.

MM. CORNIL et RANVIER (1884) reconnaissent dans les tumeurs épithéliales quatre genres distincts. Le premier genre renferme les épithéliomes proprement dits, dans lesquels ils distinguent deux variétés : 1° l'épithéliome pavimenteux, qui comprend lui-même l'épithéliome pavimenteux lobulé, l'épithéliome pavimenteux perlé et l'épithéliome pavimenteux tubulé ; 2° l'épithéliome à cellules cylindriques.

Dans le second genre, le tissu épithélial recouvre des papilles, ce sont les papillomes.

Dans le troisième genre, l'épithélium affecte la disposition qu'on observe dans les glandes, ce sont les adénomes.

Dans le quatrième genre, l'épithélium tapisse une cavité kystique, ce sont les kystes.

Les carcinomes proprement dits sont compris par MM. Cornil et Ranvier parmi les tumeurs conjonctives.

Dans la sixième édition de son *Traité d'histologie pathologique*, Rindfleisch (1886) divise les tumeurs épithéliales en épithéliomes glandulaires et en épithéliomes de la peau et des muqueuses. On est toutefois surpris de trouver parmi ces derniers l'adénome du tube digestif et le cancer de l'estomac à cellules cylindriques.

La notion de la continuité morphologique des néoplasmes se trouve à plusieurs reprises nettement exprimée par M. Malassez au cours de ses travaux. Il distingue parfaitement les tumeurs typiques, métatypiques et atypiques qui correspondent, ainsi qu'on le verra plus tard, à nos euthéliomes, épithéliomes et carcinomes. Dans la plupart de ses observations cependant, M. Malassez s'est attaché moins à la recherche du processus formatif des tumeurs qu'à l'étude détaillée et poussée aussi loin que possible de leur histogenèse. A ce point de vue, il a constitué une mine fertile en documents à laquelle j'aurai bien souvent l'occasion de recourir.

Ziegler (1889) n'est pas très explicite dans sa classification des tumeurs épithéliales. Il ne semble avoir en vue que les tumeurs métatypiques et atypiques ; pour lui les tumeurs typiques, telles que les polypes glandulaires, les papillomes dermiques ne sont que des hypertrophies. Il se sert du terme papillome aussi bien pour désigner les fibromes, les sarcomes et autres néoformations papilleuses conjonctives que pour les véritables papillomes dermiques ou glandulaires.

Toutes les autres tumeurs épithéliales rentrent, d'après lui, dans deux grandes catégories : les adénomes et les carcinomes. « Les adénomes et les carcinomes sont, pour la plupart, des « tumeurs malignes, c'est-à-dire que, en proliférant, elles « pénètrent dans les parties voisines et produisent souvent des « métastases, soit par les voies lymphatiques, soit par les vais- « seaux sanguins » (P. 368 de la traduction).

Dans les adénomes, il distingue : l'*adénome acineux*, l'*adénome tubuleux*, caractérisés par la disposition des lobules glandulaires en grappe ou en tube. Toutefois, il ajoute qu'il peut y avoir des adénomes bénins et d'autres malins, qu'il désigne sous le nom d'*adenoma destruens*. Quand le revêtement glandulaire tend à remplir les canaux par des masses d'un épithélium atypique, l'adénome devient alors adéno-carcinome.

Nous verrons plus loin à quoi correspondent, dans notre pensée, les différents adénomes de Ziegler.

Dans le vaste groupe des carcinomes, Ziegler réunit toutes les tumeurs épithéliales dermiques et glandulaires autres que ses adénomes. On y trouve donc côte à côte le *cancer de la peau*, qui correspond à l'épithéliome lobulé et tubulé ; le *carcinome simplex* ou carcinome proprement dit, et ses variétés encéphaloïde, squirrheux, colloïde ; le *cylindrome carcinomateux*, le *carcinome giganto-cellulaire* et le *melano-carcinome*. Immédiatement après l'épithéliome pavimenteux, Ziegler place l'*épithéliome à cellules cylindriques* qu'il avait déjà décrit plus haut sous le nom d'adéno-carcinome, et qui semble identique à son *adenoma destruens*.

Les kystomes enfin forment un dernier groupe dans lequel on distingue des adénomes papillaires, des adéno-kystomes et des cysto-carcinomes papillaires.

En résumé, l'auteur ne tient pas assez compte selon nous de l'origine, de la constitution intime et du groupement des cellules épithéliales qui constituent l'élément fondamental des tumeurs de cette nature.

Par une contradiction assez piquante, la critique des principaux faits que l'on peut reprocher au savant professeur de Fribourg se trouve parfaitement exposée par ses traducteurs dans des notes placées au bas des pages de l'édition française. C'est ainsi que page 365, note 2, MM. Augier et van Ermengem font une distinction excellente et très raisonnée entre l'épithéliome et le carcinome ; ils établissent bien les trois termes de prolifération épithéliale typique, métatypique et atypique, d'après lesquels se développent toutes les tumeurs épithéliales. En conséquence (p. 372, note 1), ils attachent au sens du mot adénome celui de tumeur glandulaire typique, sans hétérotopie

des cellules glandulaires, au sens du mot épithéliome métatypique celui de tumeur, glandulaire ou autre, accompagnée d'hétérotopie cellulaire. Enfin (p. 382, note 1), ils maintiennent au mot épithéliome sa véritable signification, réservant au mot carcinome son ancien sens plus restreint de tumeur glandulaire atypique.

M. Bard (1885, p. 259) admet deux grands groupes de tumeurs épithéliales : 1° les tumeurs du type épithéliome de revêtement ; 2° les tumeurs du type épithéliome glandulaire.

Chacun de ces groupes se divise en deux sections, dont la première comprend les formes embryonnaires, la seconde les formes adultes.

A. Tumeurs du type épithélium de revêtement.

a. Formes embryonnaires.

1° Épithéliomes dermiques pavimenteux lobulés ;

2° Endothéliomes.

b. Formes adultes.

1° Papillomes cornés, muqueux ;

2° Loupes (prolifération des glandes sébacées) ;

3° Kystes dermoïdes.

B. Tumeurs du type épithélium glandulaire.

a. Formes embryonnaires.

1° Épithéliomes glandulaires alvéolaires (carcinomes des auteurs) ;

2° Épithéliomes glandulaires tubulaires, etc. ;

3° Peut-être quelques formes de kystes proliférés dits à tort métatypiques.

b. Formes adultes.

1° Adénomes (variétés très nombreuses) ;

2° Kystes glandulaires.

Les termes employés dans cette classification correspondent à peu près à ceux que nous serons conduits à adopter. Dans un travail ultérieur (1885, 2, p. 572), M. Bard croit toutefois devoir, en reprenant l'histoire des tumeurs épithéliales, proposer pour les papillomes le nom d'adénomes épidermiques. Il nous paraît préférable de laisser au terme adénome son sens étymologique et de le réserver exclusivement aux tumeurs glandulaires

typiques homologables, en effet, aux tumeurs dermiques de même ordre les papillomes.

Dans leurs travaux sur les tumeurs de la mamelle HERMANN, et LESUR (1885) distinguent les adénomes ou hypertrophies glandulaires à épithélium glandulaire typique et les épithéliomes. Les carcinomes correspondent dans leur classification aux épithéliomes glandulaires hétérotopiques acineux, lobulés et diffus.

HAUSER (1890, p. 18) sous l'influence des idées de WALDEYER, divise toutes les tumeurs de l'estomac et de l'intestin en deux groupes principaux : carcinoma (cylindro-épithéliale), adenomatosum et carcinoma (cylindro-épithélial solidum), il y ajoute une troisième comprenant les formes mixtes. Cet auteur a cependant pu suivre toutes les transitions entre ces diverses formes de tumeurs et son travail constitue un guide des plus importants pour l'étude des néoplasies glandulaires; mais il importe de signaler sa façon de considérer le mot carcinome comme le terme générique de tumeur épithéliale, sans quoi ceux qui, imbus de la distinction entre l'adénome et le carcinome dans le sens que leur attache l'école de CORNIL, verraient la classification de HAUSER sans l'approfondir par la lecture de son travail, éprouveraient à bon droit quelques hésitations.

Dans les chapitres du traité de chirurgie consacrés aux tumeurs épithéliales, M. QUENU divise celles-ci en adénomes, épithéliomes et carcinomes. Il écarte *a priori* des tumeurs les papillomes. « Pour nous, dit-il, le papillome n'a rien à faire avec les néoplasmes, il n'est qu'une lésion banale occasionnée par une irritation du derme, tantôt simple, tantôt de nature septique ou virulente, parasitaire ou non » (p. 352). Dans ses adénomes M. QUENU range les tumeurs développées aux dépens des glandes et évoluant à la façon de celles-ci ; il admet, tout en faisant certaines réserves, que toutes les glandes de l'organisme peuvent donner naissance à des tumeurs de cette nature et divise, en conséquence, les adénomes, d'après leur origine, en adénomes de la peau et des muqueuses dermo-papillaires, adénomes des muqueuses à épithélium cylindrique et enfin adénomes des grosses glandes annexées aux différents appareils. Ses épithéliomes se divisent en : 1° épithéliomes pavimenteux

stratifiés, comprenant l'épithéliome pavimenteux lobulé, l'épithéliome pavimenteux tubulé, et l'épithéliome calcifié; 2° épithéliomes cylindriques caractérisés par la présence de cavités tapissées d'*une ou plusieurs* couches d'épithélium cylindrique.

Le carcinome, enfin, correspond pour M. Quénu à l'épithéliome glandulaire.

Dans son ouvrage sur les tumeurs de la vessie, M. Albarran (1892) nous donne une classification générale des tumeurs dont nous ne retiendrons ici que la partie concernant les tumeurs épithéliales. Il est vrai que certaines de ces dernières sont rejetées, on ne sait trop pourquoi, hors de leur siège naturel et placées dans un groupe de tumeurs hétérotopiques qui comprend les kystes dermoïdes, les épithéliomes cornés, les chondromes et les rhabdomyomes. L'auteur classe les tumeurs nées de de l'épithélium de la façon suivante.

Groupe atavique.	Type allantoïdien (Papillomes).
Groupe vésical adulte.	Type de revêtement commun (Papillomes). Type de revêtement à cellules claires (Papillomes). Type glandulaire (Kystes, Adénomes).
Groupe atypique. Épithéliome.	1° Lobulé ou tubulé. 2° Cylindrome. 3° Carcinoïde. 4° Réticulé. 5° Myo-épithéliome.

Cette classification présente l'inconvénient de n'être pas suffisamment histogénétique. Ce n'est point de la sorte que nous comprenons l'échelle morphologique des tumeurs épithéliales émanant de la manifestation plus ou moins accentuée d'un processus formatif unique; les termes employés par l'auteur n'ont d'ailleurs pas besoin d'être expliqués, car ils correspondent aux formes habituelles. Nous en excepterons cependant le « papillome à cellules claires », l'épithéliome carcinoïde et l'épithéliome réticulé. Sous le terme de papillome à cellules claires, M. Albarran désigne une altération cellulaire spéciale, que nous avons souvent observée dans des tumeurs épithéliales de revêtement de toute nature, et qui ne peut être considérée comme caractéristique d'un type de tumeurs, puisqu'on la ren-

contre, isolée ou très localisée, dans les types les plus divers et que, d'après les observations bien antérieures de Leloir (1878), on la retrouve dans maintes lésions inflammatoires. L'épithéliome carcinoïde correspond au carcinome alvéolaire, enfin l'épithéliome réticulé est très probablement homologable à la forme de tumeur désignée par Ziegler sous le nom de sarcome alvéolaire. C'est avec raison cependant, que M. Albarran considère cette forme comme d'origine épithéliale, et je pense qu'il y aurait lieu de lui conserver le nom spécifique sous lequel il la désigne dans sa classification.

Ainsi qu'on peut en juger par cet aperçu rapide de la terminologie des tumeurs épithéliales, d'après quelques-uns des auteurs les plus justement ou les plus fréquemment cités, on est loin d'être d'accord sur le sens à attribuer aux mots dont on se sert pour désigner les mêmes objets d'étude.

Si la conception de l'unité histogénétique des tumeurs épithéliales tend à prévaloir aujourd'hui, elle n'en est pas moins totalement méconnue dans nombre d'ouvrages classiques de date récente, ou, du moins, s'y trouve soumise à des fluctuations qui en obscurcissent singulièrement la portée. A ce point de vue, la classification de M. Delbet (1896) mérite de nous arrêter d'autant plus longuement qu'elle émane d'une plume autorisée et peut être considérée, à ce titre, comme le meilleur exemple des opinions — je ne dirai pas ayant cours, — mais susceptibles de se faire jour actuellement.

Bien que nous n'ayons à nous occuper, ici, que de tumeurs épithéliales, nous sommes encore obligés de considérer dans son ensemble la classification de M. Delbet, parce qu'il a cru nécessaire de séparer de ces tumeurs d'origine épithéliale — en attendant de pouvoir les en retirer complètement — les papillomes et les adénomes.

M. Delbet divise les tumeurs en trois classes : 1° tumeurs ayant pour paradigme des tissus adultes ; 2° tumeurs ayant pour paradigme des tissus embryonnaires ; 3° tumeurs hétérotopiques.

Dans la première classe se rangent :

1re *famille*. Tumeurs organoïdes ou paraplasmes, qui renferment, à côté des angiomes et des ostéomes, les papillomes et

les adénomes. 2e *famille*. Les néoplasmes histioïdes (névromes, myomes, fibromes, lipomes, myxomes, endothéliomes, chondromes, lymphadénomes).

La 2e classe, celle des tumeurs ayant pour paradigme (ou plus simplement pour type) des tissus embryonnaires, comprend : 1re *famille*. Origine mésodermique, sarcomes. 2e *famille*. Origine épithéliale : épithéliomes, carcinomes.

La 3e classe contient les tumeurs hétérotopiques qui sont pour M. Delbet les kystes dermoïdes et autres productions analogues.

Je ne puis, dans le cadre de ces recherches, critiquer l'ensemble d'une pareille classification ; elle n'a pour s'appuyer aucune donnée nouvelle et semble s'ingénier à rapprocher les formes néoplasiques les plus dissemblables par leurs caractères histologiques et histogénétiques aussi bien que par leur origine embryogénique. Je ne m'attacherai donc qu'à ce qui a trait aux tumeurs épithéliales.

Les papillomes et les adénomes sont placés dans la famille des paraplasmes, parce qu'ils ont pour type des tissus adultes. Mais pourquoi ce caractère ne s'appliquerait-il pas également à l'épithéliome lobulé (cancroïde)? Celui-ci ne représente-t-il pas au plus haut degré le type de l'épithélium malpighien adulte?

D'autre part, M. Delbet assigne arbitrairement, ce nous semble, un rôle prépondérant au tissu conjonctif néoformé dans ces deux espèces de tumeurs. D'après lui, le tissu conjonctif y prolifère en même temps que le tissu épithélial, et ce caractère suffit pour les distinguer des tumeurs de la 2e classe, où l'élément épithélial entrerait alors seul en ligne de compte. J'avoue ne pas comprendre clairement ce principe de classification invoqué ici par l'auteur. Dans toutes les tumeurs épithéliales, l'on trouve du tissu conjonctif de néoformation. Les carcinomes à stroma fibreux (squirrhes) en renferment plus abondamment encore que les adénomes. Ce tissu résulte bien évidemment de la prolifération des éléments conjonctifs primitifs, et, à ce titre, les paraplasmes se comportent de la même manière que les tumeurs hétéromorphes, dans lesquelles on retrouve également l'hypergénèse de tous les tissus qui composent la papille sous-épidermique ou l'acinus glandulaire. Il n'y

avait vraiment pas là de raison pour les séparer *histologiquement*. Je me hâte de souligner le mot histologiquement, car c'est le seul point de vue auquel je doive me placer ici ; M. Delbet, qui consacre une page de son travail à exposer que « les histologistes, qui proclament que seul le microscope doit donner la clef de la classification, sont vraiment bien confiants dans la puissance des lentilles », et qui se « refuse à laisser la voix prépondérante à l'histologie » voudra bien reconnaître qu'ayant pris uniquement, pour base de sa classification *clinique*, des caractères *histologiques*, la discussion ne porte que sur le terrain choisi par lui. Sans aller plus avant et sans partager, en les accentuant par une discussion inutile, les tendances séparatistes de l'auteur, bornons-nous à constater que son essai d'union entre la clinique et l'anatomie pathologique, « ces deux sœurs dont on n'aurait jamais dû faire des ennemies, » aurait pu avoir des résultats taxinomiques, sinon plus heureux, du moins plus logiques.

M. Delbet admet comme démontré que les papillomes sont des produits inflammatoires et qu'il doit en être de même des adénomes. Tel est le caractère clinique qui, s'ajoutant au caractère histologique précité, lui permet de créer le groupe des paraplasmes. Que l'on reconnaisse, ainsi que nous le ferons plus loin, que certaines tumeurs épithéliales sont susceptibles de se développer sous l'influence d'une irritation prolongée, c'est là une conclusion parfaitement licite et basée sur l'observation la plus reculée; mais vouloir faire de cela un caractère différentiel, en présence de l'obscurité absolue qui environne l'étiologie des tumeurs, déduire surtout de certains faits relatifs à quelques papillomes une loi applicable non seulement à toutes ces formations, mais aux adénomes, constitue véritablement une déduction d'autant plus inacceptable qu'elle a contre elle un grand nombre de faits. Pour certains épithéliomes aussi, l'on a invoqué, non sans raison parfois, l'influence de l'irritation prolongée, et à ceux qui, partant de là, voulaient bâtir une hypothèse étiologique sur l'inflammation néoplasique, on a répliqué justement en les mettant en garde contre l'axiome si décevant : *post hoc, ergo propter hoc*.

Résumons brièvement maintenant ce qui a trait à la terminologie des tumeurs épithéliales.

L'expression de papillome, qui, pour la plupart des auteurs, s'applique aux tumeurs épithéliales bénignes développées sur des papilles dermiques « sans inclusion d'épithélium » (Cornil et Ranvier), devient pour M. Ziegler et pour M. Quénu un terme descriptif s'appliquant à toutes les tumeurs de forme papilleuse, sans préjudice de leur constitution histologique.

L'adénome, dont l'étymologie implique une origine glandulaire et qui, pour beaucoup, pour presque tous même, pourrait-on dire, est synonyme de tumeur glandulaire typique, sans hétérotopie, serait pour l'auteur allemand synonyme de cancer glandulaire, et correspondrait en partie à l'épithéliome à cellules cylindriques de MM. Cornil et Ranvier, Lancereaux, Rindfleisch et d'autres auteurs. Nous voyons même M. Bard proposer le nom d'adénomes pour les papillomes nés des épithéliums de revêtement.

En ce qui concerne le terme d'épithéliome, on le voit appliqué par ceux qui s'en sont servi tantôt à toutes les tumeurs épithéliales en général, tantôt à certaines d'entre elles seulement, parfois très justement, parfois aussi d'une façon un peu confuse.

La même remarque s'applique à l'expression de carcinome qui, pour l'école allemande, a pris tout à fait aujourd'hui la signification générale que donnait Hannover au terme épithéliome.

Il résulte de cette confusion de termes un enchevêtrement dont je ne fais ici qu'un tableau extrêmement raccourci, puisque je ne mentionne aucune des dénominations secondaires sous lesquelles on a cru devoir mentionner les innombrables variétés de tumeurs épithéliales. Pour éviter, dans le cours de ce volume, les erreurs pouvant résulter de la synonymie, je vais donner ici une classification sommaire, un *genera* des tumeurs épithéliales, me réservant d'en énumérer les espèces et les variétés dans les chapitres qui leur seront spécialement consacrés.

L'on peut avec raison distinguer tout d'abord, avec MM. Rindfleisch, Bard, deux groupes principaux. Le premier composé des tumeurs nées d'épithéliums de revêtement, le second comprenant les tumeurs nées d'épithéliums glandulaires.

Sans anticiper sur ce que j'aurai à dire au sujet du processus formatif des tumeurs, processus qui se trouve développé dans le chapitre relatif à l'orientation de la division cellulaire, je

prendrai comme base de classification les caractères imprimés aux tumeurs par les divers modes de cette orientation, et cette nouvelle manière d'envisager la question n'aura d'ailleurs pas, comme on pourrait le craindre, le désavantage de faire voir le jour à une nouvelle terminologie. M. Bard, dont on a vu plus haut l'essai de classification, a déjà établi d'une façon parfaitement logique la succession des phases de développement des tumeurs épithéliales, et s'il n'a point, comme je vais le faire plus loin, étudié le mécanisme de leur formation, du moins a-t-il établi fort justement leurs liens de parenté et le degré de leur ascendance. Aussi, à part quelques questions de détail, à part surtout l'importance fondamentale que j'attache au principe de la désorientation cellulaire dont je fais la cause *histologique* de toute néoplasie épithéliale, la classification suivante concordera-t-elle avec celle qu'il a adoptée et qui n'est, en somme, qu'une classification morphologique, émanée de la loi de Müller, seule classification qu'il soit possible de tenter en présence de l'obscurité qui entoure l'origine embryogénique et étiologique de ces affections.

	TUMEURS DE REVÊTEMENT.		TUMEURS GLANDULAIRES.	
	Solides.	Kystiques.	Solides.	Kystiques.
I. Cytodiérèse plus ou moins désorientée par rapport à la direction centrifuge générale de l'épithélium, mais orientée par rapport à la couche génératrice; pas d'hétérotopie. *Euthéliomes.*	Verrues. Cornes. Papillomes.	Kystes dermoïdes. Kystes congénitaux.	Adénomes.	Kystadénomes.
II. Cytodiérèse partiellement désorientée par rapport à la direction centrifuge générale de l'épithélium et par rapport à la couche basilaire; hétérotopie partielle; généralisation possible. *Épithéliomes.*	Épithéliome pavimenteux lobulé.	Kystépithéliomes	Épithéliomes glandulaires.	Kystépithéliomes glandulaires.
III. Cytodiérèse complètement désorientée; hétérotopie constante; généralisation à peu près constante. *Carcinomes.*	Carcinomes dermiques ou tubulés.		Carcinomes glandulaires.	

Les tumeurs épithéliales n'étant que le résultat d'une déviation anormale de la cytodiérèse, c'est-à-dire d'un processus formatif unique, pourraient être divisées en autant de groupes qu'il y a de types d'épithéliums normaux. Il y aurait peut-être lieu, suivant en cela l'exemple de M. Malassez, de reconnaître entre les tumeurs épithéliales de revêtement pavimenteux et les tumeurs glandulaires une forme intermédiaire dérivant des épithéliums cylindriques simples ou stratifiés qui tapissent certaines cavités du corps et d'en faire une classe de tumeurs mucoïdes.

Dans la pratique et pour la commodité des descriptions, l'on pourrait adopter ce mode de classement en trois groupes, mais il nous a paru inutile de le faire intervenir dans un tableau aussi succinct que celui que nous venons de tracer. Au fond, lorsque l'on envisage la manière dont se comportent ces tumeurs mucoïdes, l'on voit leurs éléments subir une évolution parfaitement parallèle à celle des tumeurs dermiques. Le seul caractère qui les en distingue, c'est que le stade évolutif terminal de la cellule aboutit à une dégénérescence d'ordre différent. Leur constitution histologique est fondamentalement identique.

J'ai groupé dans une première colonne horizontale toutes les néoplasies épithéliales dans lesquelles, l'orientation cellulaire persistant par rapport à la couche génératrice de l'épithélium et à la membrane basale, il ne se produit jamais d'hétérotopie, d'inclusion néoplasique isolée intra-dermique. A cette première division correspondent toutes les tumeurs *histologiquement* bénignes, celles pour lesquelles M. Bard, sentant avec raison la nécessité de créer une désignation commune, avait proposé le nom d'adénomes. Si l'origine étymologique de ce mot ne lui assignait une signification beaucoup trop restreinte et si je n'avais craint pour cette raison de faire naître encore une nouvelle cause de confusion, je me serais rangé sans difficulté à la proposition du savant de Lyon ; j'ai donc cru devoir, me fondant sur une impérieuse nécessité, créer pour ces tumeurs le terme d'*euthéliome* (εὖ, bon, θηλή mamelon), par opposition à celui déjà usité d'épithéliome.

Dans la seconde colonne horizontale sont classés, sous le nom d'épithéliomes, les néoplasmes dont la cytodiérèse subit

un commencement de désorientation, soit par rapport à la direction centrifuge générale de l'épithélium, soit par rapport à la couche basilaire. Il en résulte non pas seulement une simple hypertrophie analogue à celle que l'on observe dans les tumeurs du premier degré, mais aussi une involution intradermique plus ou moins accentuée, qui vient ajouter ses effets morbides et donner aux tumeurs qui en sont le siège un certain degré de cachectisation. De plus, bien que chez elles la généralisation ne soit pas la règle, on peut la constater dans les tumeurs de cet ordre les plus voisines morphologiquement de celles qui sont comprises dans la troisième et dernière colonne. Les tumeurs réunies ici sous le terme commun d'épithéliomes correspondent à l'épithélioma lobulé de MM. Cornil et Ranvier, à l'épithélioma glandulaire des mêmes auteurs, aux tumeurs métatypiques de M. Malassez et en partie aux formes embryonnaires de M. Bard (épithélioma lobulé, glandulaire, tubulé).

Dans la troisième colonne enfin se réunissent les formes néoplasiques dont chaque élément cellulaire évolue, pour ainsi dire, suivant une direction différente. Ici viennent se confondre, avec des caractères presque identiques, les tumeurs tégumentaires et glandulaires. Nous leur réservons le terme commun de carcinomes. La distinction des carcinomes tégumentaires et des carcinomes glandulaires n'est pas toujours possible, mais elle n'en est pas moins réelle et souvent constatable.

Toutes les tumeurs de ce groupe correspondent aux carcinomes alvéolaires, squirrheux, colloïdes des auteurs aux tumeurs les plus hautement embryonnaires de M. Bard, aux tumeurs atypiques de M. Malassez.

Je vais maintenant passer à l'étude plus détaillée de chacun des groupes présentés dans le tableau de la page 47 et des nombreuses variétés que peuvent offrir les diverses espèces de tumeurs épithéliales soit par les modifications d'évolution de leurs cellules propres, soit par les changements parfois si complexes du stroma conjonctif qui entoure celles-ci, les soutient et les nourrit. On pourrait pour cette description adopter deux modes différents d'exposition. Dans le premier mode, on suivrait les lignes horizontales du tableau que nous avons tracé, c'est-à-dire que l'on envisagerait successivement dans toutes

les tumeurs épithéliales de revêtement, puis glandulaires, les accentuations de plus en plus marquées de la désorientation cytodiérétique. On étudierait ainsi d'abord les euthéliomes de revêtement aussi bien que glandulaires ; on passerait ensuite aux épithéliomes et enfin aux carcinomes.

Dans le second mode d'exposition, celui que nous adopterons ici, les descriptions suivront les lignes verticales de notre tableau, et nous étudierons le processus complet de la désorientation dans toutes les tumeurs d'une même origine avant de passer à celles d'une origine différente. Ce dernier procédé aura sur l'autre le grand avantage de nous donner une image plus saisissante de la continuité des tumeurs épithéliales et des liens qui les réunissent les unes aux autres.

CHAPITRE IV

Division cellulaire.

Principaux modes de division cellulaire ou cytodiérèse : division directe, division indirecte ou karyokinèse, multiplication endogène. — Terminologie d'Arnold — d'Henneguy. — Unité fondamentale des processus cytodiérétiques. — Division directe bipolaire et multipolaire. — Division cellulaire du type mixte. — Karyokinèse bipolaire et multipolaire. — Importance de la division cellulaire dans l'étude des tumeurs épithéliales.

Envisagée dans ses traits généraux, la prolifération cellulaire des tumeurs épithéliales s'effectue de la même façon que celle des autres tissus vivants et par des processus absolument identiques. Toutefois, en raison des conditions particulières où se trouvent placées les cellules néoplasiques, l'on peut y observer un certain nombre de formes de multiplication anormales qui, bien que ne leur appartenant pas en propre, y sont peut-être plus fréquentes que partout ailleurs.

On admet habituellement que la multiplication des cellules peut s'effectuer selon trois processus.

Dans le premier la cellule se divise par un simple phénomène d'étirement de ses deux parties fondamentales, le noyau et le protoplasma. Lorsque le plan de division partage le corps cellulaire en deux parties égales de même valeur et de même dimension, l'on dit qu'il y a eu *division directe de la cellule*. Lorsqu'au contraire l'une des parties est beaucoup plus petite que l'autre et ne constitue qu'une très faible portion de la masse primitive totale de la cellule-mère, le phénomène prend le nom de *bourgeonnement*.

Dans le second processus, le noyau se fragmente en un nombre déterminé de bâtonnets qui s'orientent suivant une

direction donnée, se séparent en deux groupes destinés à devenir les noyaux-filles, lesquels, après la division du corps cellulaire, se trouvent logés chacun dans une des deux parties de celui-ci. C'est la *division indirecte ou Karyokinèse*. Celle-ci peut, comme la division directe, être égale ou inégale et dans ce dernier cas la division prend aussi le nom de *bourgeonnement*. On voit donc que le bourgeonnement n'est qu'une forme secondaire de la cytodiérèse et qu'il peut s'effectuer par l'un quelconque de ses modes.

Par le troisième processus enfin le noyau émet dans le corps cellulaire lui-même un ou plusieurs bourgeons qui s'isolent, condensent autour d'eux une zone protoplasmique et s'individualisent dans le sein de la cellule où ils ont pris naissance. Ce processus, qui a reçu le nom de *multiplication endogène*, est, comme les deux précédents, susceptible de présenter des variations secondaires ; c'est ainsi que l'on peut considérer, comme s'y rapportant, la gemmation indirecte des noyaux de l'épithélium intestinal de la Salamandre.

Ces trois formes de multiplication ont été constatées dans les tumeurs épithéliales, et, tant qu'elles s'y présentent avec leurs caractères normaux, elles ne peuvent donner lieu à aucune erreur d'interprétation. Mais il n'en est pas de même quand l'une des nombreuses dégénérescences qui frappent habituellement la cellule épithéliale néoplasique en dévie ou en arrête la marche et en altère la configuration. C'est alors que l'observateur peut méconnaître la nature du phénomène dont il ignore les phases antérieures, perdre même de vue l'origine des éléments dont la filiation lui échappe et, cherchant une explication à leur présence, conclure avec un semblant de raison que seule l'invasion parasitaire se montre susceptible d'éclairer à la fois l'étiologie du cancer et la nature des corps auxquels on doit nécessairement l'attribuer. L'étude de la multiplication cellulaire dans les tumeurs épithéliales nous intéresse donc à un double point de vue : par son importance propre et par les interprétations erronées auxquelles elle a pu donner lieu.

J'ai fait, suivant en cela l'exemple des ouvrages classiques de cytologie, une énumération succincte des trois modes fondamentaux suivant lesquels s'effectue la division cellulaire, mais

ce serait une erreur de se figurer que ce tableau correspond strictement à la réalité. Il ne représente, comme toutes les classifications dans lesquelles nous tentons d'encadrer les phénomènes naturels, que les faits les plus fréquemment et les plus communément observés. A envisager la question de plus près, l'on ne tarde pas à se convaincre qu'ici également il existe d'une part des variations secondaires infinies, d'autre part des anomalies dans chacun de ces modes. En troisième lieu, enfin, chacun de ceux-ci se relie à ses voisins par des processus intermédiaires, de telle sorte que Waldeyer a pu assez justement émettre l'opinion que la division directe et la division indirecte ne sont que les variations extrêmes d'un processus unique entre lesquelles on peut trouver toutes les transitions.

Il arrive fréquemment que la cellule en voie de multiplication, au lieu de se diviser en deux cellules-filles par l'un quelconque des processus admis ci-dessus, donne naissance à un nombre plus élevé de rejetons. C'est à ce phénomène que l'on donne le nom de *division*. La division multipolaire, peut donc procéder de la division directe ou de la division indirecte. Arnold (1879), qui, l'un des premiers, s'est occupé de la cytodiérèse dans les tissus néoplasiques, propose de classer les phénomènes suivant lesquels elle s'effectue en deux groupes principaux : la *segmentation* et la *fragmentation*. La segmentation est la division de la cellule en deux parties par voie directe ou par voie indirecte ; la fragmentation est la division de la cellule en plus de deux parties égales ou inégales suivant des procédés analogues (1). La segmentation d'Arnold correspond donc aux phénomènes cytodiérétiques normaux, la fragmentation comprend ceux que certains auteurs ont improprement appelés anormaux. Si l'on tient compte que dans certains tissus normaux et sains, tant animaux que végétaux, la fragmentation constitue le seul mode de multiplication usité,

(1) Henneguy (1896) fait observer que le terme de *segmentation* s'appliquant surtout aux divisions cellulaires dans l'œuf, il vaut mieux réserver le mot de division pour la bipartition égale du noyau, opposer la division directe à la division indirecte, appeler division multipolaire la fragmentation indirecte et conserver le mot de fragmentation pour la division directe inégale ou en plusieurs segments.

l'on reconnaîtra qu'ARNOLD a quelque raison de faire rentrer ce processus dans une classification générale des phénomènes de division cellulaire.

Tous les auteurs cependant ne partagent pas cette manière de voir; il en est pour qui la division indirecte est la seule forme vraiment physiologique, la division directe n'en étant qu'une sorte de déviation ou d'atrophie. Telle est l'opinion des traducteurs de ZIEGLER, AUGIER et VAN ERMENGHEM (p. 199). D'autres vont beaucoup plus loin encore. ZIEGLER, par exemple (p. 198), nie toute division nucléaire sans métamorphose interne appréciable. « Je crois, dit-il, que les données anciennes sur l'étranglement simple du noyau sans déplacement des éléments chromatiques, exposés dans les traités d'histologie, reposent sur des observations incomplètes et ne s'appliquent qu'à des noyaux déformés, altérés dans leur forme sous l'influence d'une cause quelconque. »

Nous verrons que cette opinion est trop exclusive et fait réellement trop bon marché d'observations récentes effectuées avec toute la précision désirable.

L'étude de la cytodiérèse dans les tissus sains a fait dans ces dernières années l'objet d'un nombre considérable de recherches et de travaux. Ces questions se trouvent magistralement exposées dans les ouvrages d'HERTWIG (1894) sur la cellule, ainsi que dans les belles leçons d'HENNEGUY (1895), professées il y a deux ans au Collège de France. Nous y renvoyons le lecteur, qui y trouvera la bibliographie complète du sujet et voudra bien me permettre de ne m'arrêter ici qu'à ce qui concerne spécialement la cytodiérèse dans les tumeurs épithéliales. En tête de l'étude de chacun des trois modes de division, je me bornerai à en tracer un schéma rapide et à en donner un aperçu historique strictement limité aux travaux ayant trait à notre sujet.

Division directe. — Ce mode de division, le plus anciennement connu, était considéré comme le seul qui produisît la multiplication cellulaire, et ce n'est que depuis l'établissement de la théorie de la karyokinèse en 1873, par FLEMMING, que l'on s'aperçut qu'il n'en constituait en réalité qu'un mode presque

exceptionnel. Ainsi que nous l'avons vu plus haut, il consiste simplement en un étirement de toutes les parties de la cellule, d'où résulte la scission du noyau et du protoplasma en deux parties égales ou inégales. Certains éléments de l'organisme, et beaucoup d'êtres unicellulaires libres, ne possèdent pas d'autre moyen de se multiplier. Ce qui distingue essentiellement la division directe de la division indirecte, c'est que dans la première le noyau conserve sa membrane et ne présente, en apparence du moins, aucune transformation chromatique.

La division directe dans les néoplasmes a peu attiré l'attention des observateurs, et la plupart se sont attachés à y découvrir les stades de la karyokinèse. Après les recherches d'Arnold, Borrel (1891-2), le premier, s'en est occupé dans un travail qui nous arrêtera avec d'autant plus de raison qu'il résume parfaitement l'état de la question.

Borrel distingue dans les épithéliomes (tumeurs épithéliales en général) deux types cellulaires, le type à noyau simple et le type à noyau composé; du premier dérive le second par une division nucléaire non suivie de la division protoplasmique. Ces deux types de cellules peuvent être le siège de tous les processus cytodiérétiques ; mais n'envisageons ici que leur division directe, et voyons d'abord ce qui se passe dans une cellule à un seul noyau. Ou bien il se forme dans celui-ci un pli médian qui paraît s'invaginer, et la division du corps cellulaire suit de près celle du noyau (division directe bipolaire de Borrel), ou bien, au contraire, les deux parties s'étirent en bissac et la division s'effectue par un étranglement simultané du corps, du noyau et du nucléole de la cellule (division directe par étirement ou bourgeonnement de Borrel). La division bipolaire, portant sur le noyau seulement, produit la formation d'une cellule à noyaux multiples, et cette cellule peut ensuite, à son tour, subir l'un des deux modes de division bipolaire ou par étirement. Dans ce cas, la masse totale des noyaux contenus dans la cellule se segmente en même temps et sert à constituer deux nouvelles cellules à noyaux multiples. Arnold a fait les mêmes observations au sujet de la multiplication des globules blancs et des cellules de la moelle des os (1883).

La division directe normale est assez rare dans les tumeurs cancéreuses, ou plutôt on en trouve peu chez lesquelles prédomine ce mode de division ; lorsque toutefois le fait se présente dans une tumeur, l'on peut assez rapidement observer tous les stades décrits par BORREL, car alors les divisions directes se présentent en véritables nids. Ce sont surtout les carcinomes à grandes cellules, à cellules cancéreuses types de LEBERT, qui m'ont paru les plus riches en divisions directes. Je ne puis que me rallier aux observations de BORREL sur ce point, et n'ai rien à y ajouter. Le processus est d'ailleurs simple, sans grandes difficultés d'interprétation ; il ne se distingue en rien de celui qu'a figuré M. RANVIER pour les leucocytes, et les figures ci-contre (*fig.* 6) que je donne, d'après la tumeur n° 265 (carcinome du sein), me dispenseront de plus amples explications.

Division directe multipolaire. — Si, au lieu de présenter un seul plan de division passant par le noyau, la cellule en présente plusieurs se coupant à différents angles, nous assistons à la division multipolaire, qui n'est en somme qu'une variation du processus précédent. L'étirement des parties donne lieu alors à la formation d'un certain nombre de diverticules cellulaires qui, en s'étranglant simultanément, donnent naissance à 3, 4, etc., cellules-filles à noyau tantôt simple, tantôt multiple. Je représente ici (*fig.* 7), d'après BORREL, quelques-unes de ces divisions qu'il ne m'a pas été donné d'observer d'une façon aussi nette.

Division cellulaire du type mixte. — Pour certains auteurs, avons-nous vu, les divisions directes et indirectes ne seraient qu'un seul processus évoluant de façon un peu différente. Pour WALDEYER, la division indirecte ne serait « qu'une division mitotique s'effectuant dans le cadre d'une figure amitotique ». Je me range d'autant plus volontiers à cette opinion que certaines formes de division observées par moi dans un carcinome du sein (n° 104) me paraissent établir un terme de passage entre les deux modes. Je désignerai ce genre de division par l'expression de *division du type mixte*, pour mieux marquer la signification que l'on doit, à mon avis, lui attribuer.

Sur des coupes de la tumeur pratiquées après fixation par la liqueur de Flemming et colorées par la méthode d'Henneguy, à la safranine, l'on distingue parmi des figures karyokiné-



Fig. 6.
Division directe des cellules d'un carcinome du sein. — A et C, cellules à noyau bourgeonnant. La cellule A contient vers sa partie inférieure un noyau isolé. — B, cellule à noyau simple. Gross. 500/1.

tiques bi- ou pluripolaires bien conservées un assez grand nombre de figures de divisions anormales. Ces figures présentent avec les figures karyokinétiques le caractère commun d'être constituées par des bâtonnets chromatiques assez réguliers, mais le groupement et surtout la direction de ces bâtonnets diffèrent quelque peu de ce qu'on est habitué à voir dans la vraie karyokinèse. Si l'on suit sur la coupe l'évolution des cellules qui présentent ces bâtonnets, l'on arrive assez bien à constituer une série de formes rappelant, d'une part, les caractères intimes du noyau en voie de karyokinèse, mais évoluant, d'autre part, à la façon de cellules en



Fig. 7.
Divisions directes multipolaires, d'après Borrel, 1892.

voie de division directe. J'ai figuré ces phases planche VI, figures 113-122.

Au début de la division (*fig.* 113), le noyau cellulaire perd sa membrane d'enveloppe ; sa chromatine se dispose en bâtonnets droits, courts, légèrement fusiformes, orientés vers un centre commun, celui du noyau. On croirait avoir affaire à ce moment à une figure karyokinétique bipolaire vue par un de ses pôles, soit au stade de plaque équatoriale, soit à celui de métakinèse. Cependant il s'en distingue par la cohésion et l'orientation vers le centre de tous ses chromosomes. Dans d'autres cellules, la masse des bâtonnets chromatiques, en même temps que le corps cellulaire, s'étire de façon à prendre la forme d'une ellipsoïde, mais on ne constate aucune scission entre les bâtonnets chromatiques (*fig.* 114). Un peu plus loin, le noyau s'étrangle légèrement en son milieu (*fig.* 115) et l'on trouve enfin (*fig.* 116) la masse chromatique séparée en deux parties égales, toujours avec les bâtonnets dirigés vers le centre de la cellule. Les figures 117 et 118 représentent la reconstitution des noyaux-filles aux dépens des bâtonnets chromatiques ; ceux-ci s'écartent beaucoup les uns des autres (*fig.* 117), de façon à remplir presque entièrement le corps cellulaire, en même temps ils prennent une forme plus irrégulière et tendent à se contourner sur eux-mêmes, puis apparaissent (*fig.* 118) une membrane d'enveloppe et des filaments chromatiques de plus en plus allongés et contournés.

Sur la même coupe, j'ai pu également observer une figure de division tripolaire (*fig.* 119) se rapportant manifestement au même genre de division. De plus, certaines figures d'altération, dont il sera parlé plus loin, m'ont paru provenir des stades de division mixte frappés de dégénérescence au cours de la cytodiérèse.

Comment convient-il d'envisager cette forme de division cellulaire ? En se rapportant à ce que nous avons dit plus haut, au sujet des cellules à noyaux multiples, nous voyons que ces cellules, au moment de la division directe, présentent une division de leurs masses nucléaires. Tantôt celles-ci s'étirent en totalité, tantôt au contraire elles se répartissent uniformément dans chacune des cellules-filles. La division mixte ne consti-

tuerait-elle pas une sorte de division mixte, consécutive à une segmentation nucléaire poussée à sa limite la plus extrême et ne serait-elle pas homologable à la division directe d'une cellule à noyau bourgeonnant? C'est là l'explication qui me paraît le mieux en harmonie avec les faits que j'ai observés. Je me hâte toutefois d'ajouter que si j'ai tenu à les exposer complètement ici, je suis le premier à penser qu'ils ne prendront toute leur valeur qu'après qu'ils auront été confirmés et étayés par de nouvelles observations.

Division indirecte ou karyokinétique. — L'histoire de la karyokinèse, dans les tumeurs épithéliales, suit de près celle du même processus dans les tissus normaux, et les auteurs qui s'en sont occupés ont peu à peu constaté l'identité des phénomènes dans les deux cas. Mais résumons d'abord brièvement les traits principaux de la division indirecte.

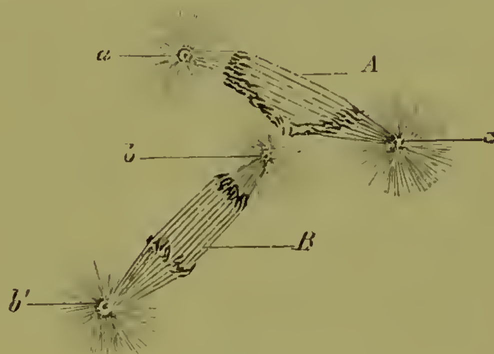


Fig. 8.

Noyaux parablastiques de la Truite en voie de division. Le fuseau B exerce une action perturbatrice sur la formation des dyasters du fuseau A; la sphère attractive *b* exerce une action sur les chromosomes de A; d'après Henneguy, 1891.

Karyokinèse bipolaire. — A l'état de repos, le noyau se compose d'un réticulum chromatique dont les points d'entrecroisement présentent des nodosités plus ou moins accentuées (chromosomes), d'un ou plusieurs nucléoles et d'une membrane limitante colorable également par les réactifs dont les propriétés semblent participer, par conséquent, de celles des filaments chromatiques. Au voisinage du noyau, mais non en contact immédiat avec lui, se voient un ou deux petits corps clairs assez nettement limités, les *sphères attractives* (Van Beneden) ou *Archoplasma* (Boveri), au centre desquelles se trouvent une ou plusieurs granulations colorables, qui ont reçu le nom de *corpuscules polaires* (Ed. van Beneden) ou *centrosomes* (Boveri) ou *taches polaires* (Vialleton). Chaque sphère attractive se trouve généralement entourée, même à l'état de repos, d'une zone radiée formée de granulations

rangées en séries et qui vont jusqu'au contact de la membrane d'enveloppe du noyau. On a donné le nom d'aster à la figure formée par l'ensemble de ces filaments rayonnés qui convergent vers les sphères attractives, et l'on a désigné ces filaments eux-mêmes sous le nom de filaments achromatiques pour les distinguer des parties colorables du noyau.

La signification des sphères attractives et des corpuscules polaires présente un grand intérêt pour l'histoire de la division cellulaire. La plupart des auteurs tendent, en effet, à admettre aujourd'hui qu'ils jouent, vis-à-vis des éléments chromatiques, le rôle de centre de direction exactement à la façon des pôles d'un aimant sur la limaille de fer, et Henneguy a pu même reproduire ainsi sur le papier, par cet artifice, de véritables figures achromatiques identiques à celles de la karyokinèse. Fait plus important encore, le même auteur a reconnu que dans certaines divisions anormales, où les éléments chromatiques se trouvent sollicités par trois sphères attractives, ceux-ci obéissent rigoureusement à la sphère qui leur est la plus voisine (*fig.* 8).

Tant que le noyau demeure à l'état statique, les sphères attractives occupent, par rapport à lui, une position quelconque; la plupart du temps elles gisent sur un de ses côtés un peu éloignées l'une de l'autre.

Le premier symptôme préliminaire de la division karyokinétique, est la modification du réticulum chromatique et l'orientation des sphères attractives. Le réticulum chromatique tend à prendre une consistance filamenteuse. Les sphères attractives se dirigent vers les pôles opposés du noyau, ceux par lesquels va passer l'axe de la division (*fig.* 9).

Peu à peu le filament se raccourcit et se segmente, le nucléole disparaît, puis les segments se disposent régulièrement en filaments radiés, dont la forme générale rappelle celle d'autant de V dont la pointe se trouverait tournée vers le centre du noyau.

En même temps, la membrane du noyau, au contact de laquelle viennent s'accoler les filaments achromatiques des asters, disparaît par résorption et ces filaments pénètrent dans les ouvertures ainsi formées (*fig.* 10).

A partir du moment où les filaments achromatiques ont

pénétré dans le noyau et se sont mis en rapport avec les élé-

1

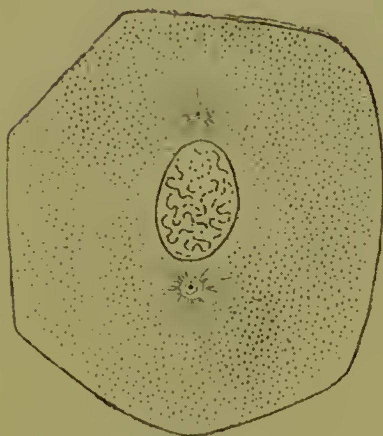


Fig. 9.

Cellule de germe de Truite; première phase de la division. Le noyau dont la membrane est encore intacte renferme un peloton chromatique. A chacun de ses pôles se trouve une sphère attractive; d'après Henneguy, 1896.

2



Fig. 10.

Cellule de germe de Truite; deuxième phase de la division. La membrane du noyau a disparu aux deux pôles. Les rayons des asters pénètrent dans l'intérieur du noyau et sont plus étendus qu'au stade précédent; d'après Henneguy, 1896.

3

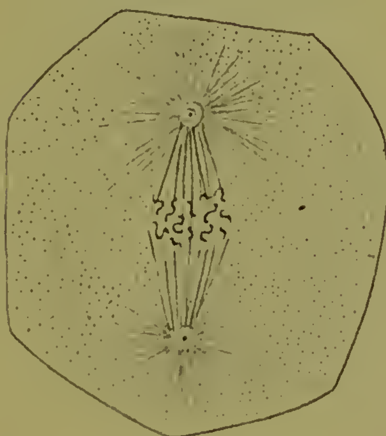


Fig. 11.

Cellule de germe de Truite; troisième phase de la division. La membrane du noyau a entièrement disparu. Le fuseau achromatique est déjà à peu près constitué; les chromosomes du noyau commencent à se disposer à l'équateur du fuseau; d'après Henneguy, 1896.

4



Fig. 12.

Cellule de germe de Truite; quatrième phase de la division. Stade de plaque équatoriale. Le fuseau achromatique est entièrement constitué. Les chromosomes sont disposés dans un seul plan, à l'équateur du fuseau; d'après Henneguy, 1896.

ments chromatiques, ils semblent, en réalité, présider à leurs

mouvements comme de véritables fils conducteurs. Les segments chromatiques en forme de V se disposent en une série régulière vers le milieu du noyau, tournant tous leur pointe vers le centre de celui-ci. A ce moment ils occupent un plan unique qui coïncide à l'équateur du corps cellulaire et forment ce que l'on a appelé pour cette raison la *plaque équatoriale* (*fig.* 11 et 12).

Pendant que s'effectuent ces divers mouvements des segments chromatiques, la membrane du noyau achève de dispa-

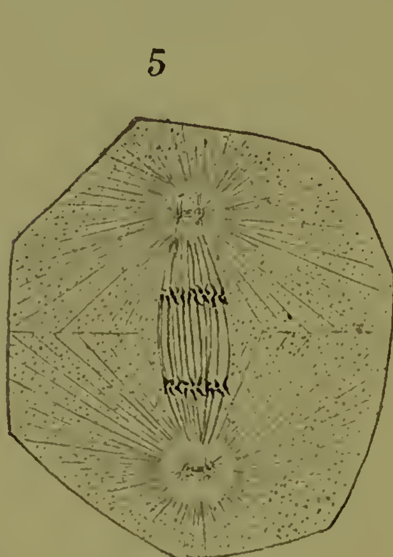


Fig. 13.

Cellule de germe de Truite; cinquième phase de la division. Les asters se sont dilatés et contiennent chacune deux sphères attractives-filles; leurs rayons s'étendent jusqu'à la périphérie de la cellule. La plaque équatoriale s'est dédoublée en deux séries de chromosomes qui se dirigent vers les pôles du fuseau achromatique; d'après Henneguy, 1896.



Fig. 14.

Cellule de germe de Truite; sixième phase de la division. Les sphères attractives-filles sont plus développées qu'au stade précédent. Les chromosomes sont parvenus aux extrémités du fuseau et sont devenus vésiculeux. Le fuseau achromatique s'est transformé en un faisceau de filaments connectifs parallèles; d'après Henneguy, 1896.

raître, de telle sorte que tout le reste du processus semble s'accomplir au sein même du plasma cellulaire, sur lequel tranche toujours, par sa teinte plus claire, la zone où a lieu la division.

Lorsque la plaque équatoriale est complètement formée, chacun des segments chromatiques qui la composent est le siège d'un dédoublement longitudinal constaté dès l'origine par Flemming, et auquel on a donné le nom de *métakinèse* (*fig.* 13). Il

en résulte la formation de deux plaques équatoriales contiguës qui, par suite des attractions en sens inverse auxquelles elles se trouvent soumises, vont s'éloigner l'une de l'autre pour former les deux noyaux de la cellule-fille. On a donné le nom de *figure en tonnelet* à cette phase du processus karyokinétique (*fig.* 14).

Les deux plaques équatoriales cheminant dans des directions opposées se rapprochent chacune de la sphère attractive qui lui

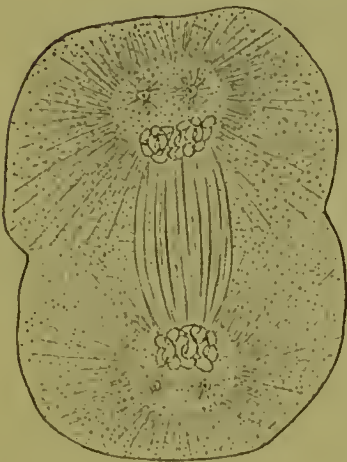


Fig. 15.

Cellule de germe de Truite; septième phase de la division. Les sphères attractives-filles se sont éloignées l'une de l'autre et sont encore réunies par des filaments. Les noyaux-filles sont formés de vésicules chromatiques commençant à se fusionner. Le corps cellulaire commence à s'étrangler à l'équateur; d'après Henneguy, 1896.



Fig. 16.

Cellule de germe de Truite; huitième phase de la division. Les noyaux-filles sont reconstitués et pourvus d'une membrane. Leurs sphères attractives, devenues indépendantes, sont encore situées d'un même côté du noyau. Les filaments connectifs n'existent plus que dans la région médiane de la cellule; chacun d'eux présente dans son milieu un renflement dont l'ensemble constitue la plaque cellulaire; d'après Henneguy, 1896.

correspond. Durant ce mouvement, le corps cellulaire lui-même s'étire et se rétrécit en son milieu (*fig.* 15). Il arrive souvent alors que dans les cellules qui se trouvent être le siège d'une multiplication très active et qui doivent subir coup sur coup plusieurs divisions, les sphères attractives procèdent aux préliminaires de la prochaine division en se divisant elles-mêmes prématurément. C'est du moins ce qu'Henneguy a observé dans

les tissus embryonnaires de la Truite. Ce fait indique nettement que toute cellule qui va subir la division karyokinétique doit être munie de ses deux centres de direction.

Les deux unités nucléaires formées par la division de la plaque équatoriale vont maintenant tendre à reconstituer des noyaux-filles morphologiquement identiques à celui qui leur a donné naissance.

Les filaments chromatiques s'enchevêtrent et constituent un peloton de plus en plus sphérique. Le corps cellulaire s'étrangle de plus en plus (*fig.* 16).

Bientôt enfin la cellule a subi la division complète ; les noyaux des deux cellules-filles s'entourent d'une membrane chromatique, s'organisent en filaments, puis paraissent ensuite le réseau et le nucléole. Chaque noyau se trouve alors, du fait de la division des sphères attractives, survenue à l'un des stades quelconques de la fin de la karyokinèse, pourvu d'un ou de deux centres de direction destinés à garder l'état passif jusqu'au moment où la cellule se trouvera en état de se diviser de nouveau (*fig.* 17).

Karyokinèse multipolaire. — Ainsi qu'on peut le voir par ce court résumé, les phénomènes de la division indirecte semblent être sous la direction de deux centres attractifs. Mais le rôle de ces éléments apparaît beaucoup plus nettement encore dans les cas où leur nombre cesse d'être conforme à la normale, ainsi que l'ont constaté Hertwig (1887) sur les œufs d'oursin soumis à l'action de certains réactifs et Henneguy (1891) sur les cellules embryonnaires de la Truite. Trois sphères attractives dans une cellule donnent lieu à la division tripolaire du noyau (*fig.* 18 à 20); quatre sphères donnent lieu à la division quadripolaire, et ainsi de suite. Mais, fait qui prouve mieux encore l'influence attractive des corpuscules de direction et leur assimilation à une véritable force magnétique : deux noyaux dans une même cellule peuvent avoir chacun une sphère attractive qui leur soit propre et une autre qui soit commune à tous deux. Dans ce cas, chacun des noyaux se divise en s'appuyant d'une part sur sa sphère attractive propre, d'autre part sur la sphère attractive commune, mais cette dernière voit sa force

directrice dédoublée et par conséquent affaiblie ; il en résulte que la plaque équatoriale des noyaux ainsi formés est plus



Fig. 17.

Cellule de germe de Truite ; neuvième phase de la division. Les deux cellules-filles ne sont plus réunies que par un petit faisceau de filaments connectifs présentant une plaque cellulaire. Dans la cellule inférieure, les sphères occupent leurs positions définitives aux pôles du noyau qui se prépare à une nouvelle division ; d'après Henneguy, 1896.



Fig. 18.

Cellule de germe de Truite présentant trois sphères attractives et deux plaques équatoriales ; cette disposition correspond à la métaphase de la cellule représentée fig. 19 ; d'après Henneguy, 1891.

rapprochée de la sphère attractive propre à chacun d'eux que de la sphère attractive commune. Henneguy a pu observer jusqu'à

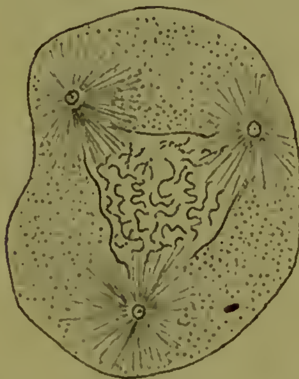


Fig. 19.

Cellule de germe de Truite dans laquelle trois sphères attractives exercent leur action sur le noyau. La membrane de celui-ci a disparu vis-à-vis des trois sphères ; d'après Henneguy, 1891.

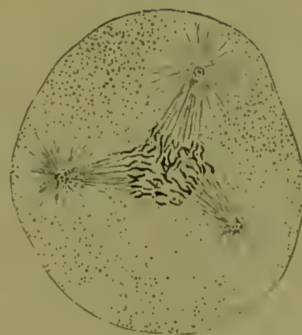


Fig. 20.

Cellule de germe de Truite dans laquelle trois sphères attractives agissent sur le même noyau ; d'après Henneguy, 1891.

quatre fuseaux achromatiques ayant une sphère attractive commune.

Tous ces faits nous intéressent au point de vue de la prolifération cellulaire des tumeurs, et j'y insiste intentionnellement pour bien mettre en évidence que les divisions anormales observées si souvent dans ces affections ne leur constituent pas un caractère spécial. Leur fréquence n'est imputable qu'aux conditions défectueuses au sein desquelles s'effectuent la nutrition et l'évolution des cellules épithéliales néoplasiques.

Peut-être cependant jouent-elles un certain rôle dans le processus d'évolution épithéliale qui, ainsi que nous le verrons dans le chapitre suivant, constitue la cause mécanique des néoplasmes de cette catégorie, mais dans ce cas leur rôle n'est pas mieux démontré que dans la formation des feuillets d'abord, puis des organes chez l'embryon normal où on les a observés. D'après Hertwig (1894, p. 229), ces figures seraient probablement dues dans les cancers à la présence d'un agent chimique. Il fonde cette opinion sur ce fait que Schottlænder (1888) a pu en déterminer l'apparition dans l'épithélium de la membrane de Descemet de la grenouille en cautérisant la cornée au nitrate d'argent, et aussi sur ses propres expériences sur l'œuf du *Toxopneustes lividus*. En parlant d'agents chimiques dans les cancers, Hertwig entend sans doute par là les produits de sécrétion cellulaire retenus dans le sein des tissus par suite de leur condition anormale ; la karyokinèse multipolaire serait donc pour lui un phénomène concomitant dans les tumeurs et non un phénomène déterminant.

La division indirecte dans les tumeurs a fait l'objet de recherches beaucoup plus nombreuses que la division directe ; cependant, l'on peut dire d'une façon générale que, jusqu'ici tout au moins, ces recherches n'ont point contribué à étendre nos connaissances sur les phénomènes de la cytodiérèse et qu'elles ont seulement démontré l'identité des processus de division dans les tissus normaux et dans les tissus pathologiques. Ce fait n'a rien qui doive nous surprendre ; les phénomènes intimes de la cytodiérèse et de la karyokinèse en particulier ne peuvent se déceler que sur des matériaux exceptionnellement favorables tant par leur taille que par la perfection des moyens de fixation employés pour leur étude. Or les cellules des tissus de l'homme sont d'une dimension relativement faible et,

— abstraction faite des cellules gigantesques de quelques carcinomes — plus difficiles à étudier que les éléments des Batraciens et des Végétaux dans lesquels on a décelé pour la première fois les phénomènes karyokinétiques.

ARNOLD mentionne, dès 1879, la présence de cellules en voie de division indirecte dans les tumeurs épithéliales et

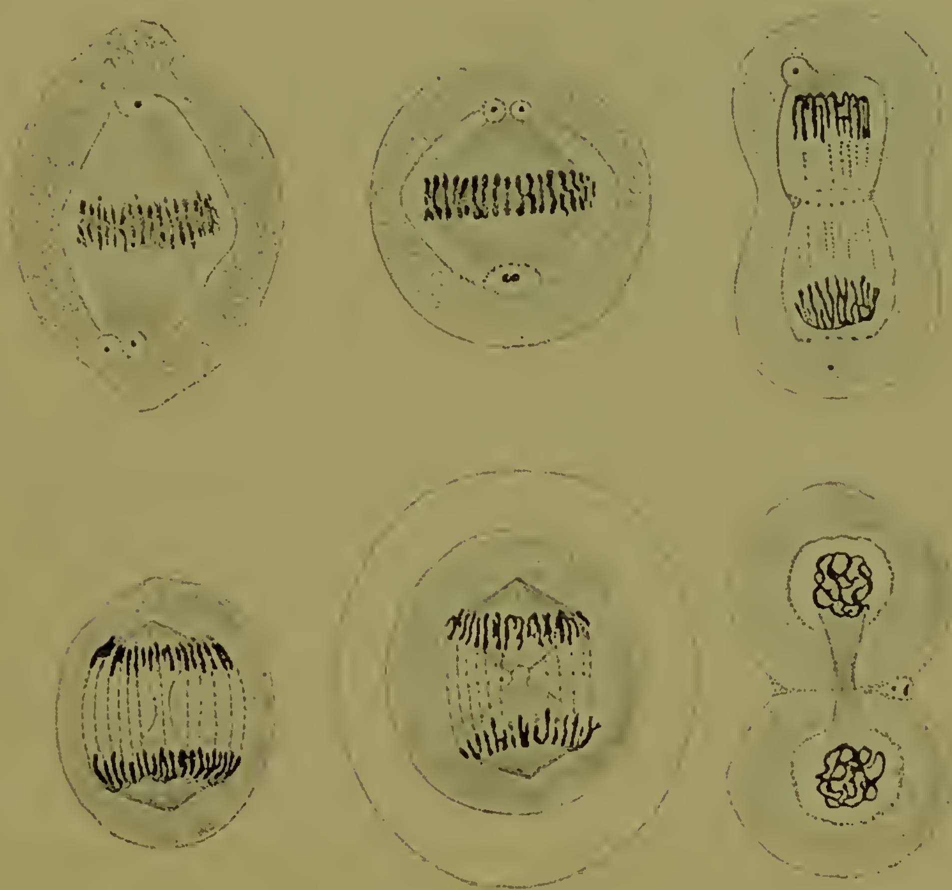


FIG. 21.
Karyokinèses bipolaires dans les cellules cancéreuses, d'après LUSTIG et GALEOTTI, 1893.

l'on peut dire qu'il signale du premier coup tous les phénomènes karyokinétiques, tant normaux qu'anormaux, susceptibles de se rencontrer dans les néoplasmes. Ses figures 5-20 se rapportent à des divisions tripolaires de deux épithéliomes de la lèvre et de l'utérus, et dans ses figures 35 à 36 il représente des phases de division par trois dans des cellules d'un cancer du sein. Naturellement, ses observations sont loin d'être aussi complètes que celles de ses successeurs, et l'histoire des

travaux de ceux-ci suivra une marche parallèle à celle de l'histoire générale de la karyokinèse.

MARTIN (1887), en étudiant les cellules d'un cancer de la glande mammaire, y signale également diverses phases de la division indirecte.

Dans deux mémoires parus en 1886 et en 1891, M. le professeur CORNIL étudie la division cellulaire de diverses formes de cancers et de papillomes. Dans le premier mémoire, il décrit et figure (*fig.* 1-3, 15 et 17) soit des formes en fuseau, soit des formes en barillet parfaitement normales et rigoureusement bipolaires. Il décrit également des segmentations indirectes pluripolaires analogues à celles qu'ARNOLD avait découvertes. Les figures de M. CORNIL sont instructives en ce qu'elles représentent bien les détails intimes nucléaires et permettent de reconnaître déjà l'influence des filaments achromatiques sur la marche des éléments chromatiques.

Le second travail de M. CORNIL, conçu au moment où naissait la théorie coccidienne, est écrit un peu sous l'influence de cette théorie. Non que l'auteur ait la velléité de la défendre, mais l'on y voit une préoccupation marquée de vérifier les moindres détails des anomalies cellulaires et d'en pénétrer l'origine. Bien que le savant professeur se soit borné dans ce travail à figurer et à interpréter les formes de dégénérescence cellulaire sans trop insister sur leur analogie avec les pseudo-coccidies décrites à cette époque, peut-être eût-on évité de nombreux tâtonnements et de longues erreurs en adoptant ses interprétations et en homologuant ses figures à celles que l'on voulait considérer comme des parasites. J'aurai l'occasion de revenir plus loin sur cet important mémoire à propos des dégénérescences cellulaires ; pour le moment, je me contenterai de dire que l'on y trouve figurées toutes les formes de la division indirecte pluripolaire.

Après les initiateurs dont je viens de citer les travaux, un grand nombre d'auteurs reprennent l'étude de la division indirecte dans les tumeurs. SEBASTIANO-GIOVANNI (1886), HANSEMANN (1890), les mentionnent et les décrivent. BOHMEL (1892), dans son travail déjà cité à propos de la division directe, s'occupe également de la division indirecte bi- et pluripolaire. Moi-même,

en 1892, j'ai signalé la présence des centrosomes dans les cellules cancéreuses en voie de karyokinèse.

Plus récemment enfin, Lustig et Galeotti (1893), Galeotti (1893), ont repris l'étude de la karyokinèse dans les tumeurs épithéliales et en ont donné les figures où se trouvent indiqués les détails de structure relatifs à la sphère attractive et au centrosome, tant dans la cellule au repos que dans celle en voie de multiplication.

Il ressort aussi nettement que possible de tous ces travaux la preuve évidente que rien ne permet de distinguer la division cellulaire des tumeurs ou des tissus pathologiques de celle des tissus sains. Là où commence la différence entre ceux-ci et ceux-là, c'est quand les phénomènes de dégénérescence propres aux tumeurs épithéliales interviennent secondairement pour arrêter la marche du processus et en altérer la nature. Mais l'étude de ces dégénérescences n'entre pas dans le cadre de ce chapitre ; elles ne sont pas spéciales aux cellules en division et doivent être l'objet d'une division particulière où on les envisagera dans leur ensemble.

CHAPITRE V

Multiplication cellulaire endogène.

Découverte de la multiplication endogène dans les tumeurs épithéliales, par Wirchow, 1847. — Sa véritable interprétation par R. Hertwig, en 1876. — Reproduction par voie endogène des Infusoires acinétiens. — *Acineta tuberosa*. — Travaux récents sur ce mode de multiplication. — Observations de M. Cornil, de Borrel, à propos des tumeurs épithéliales. — Recherches personnelles. — Pseudo-multiplication endogène. — Son rôle dans la théorie coccidienne du cancer.

Par une coïncidence assez curieuse, la multiplication endogène qui, chez certaines cellules tissulaires aussi bien que chez des organismes indépendants, constitue le mode principal de reproduction, a été en réalité découverte par Vircuow en 1847 dans des cellules cancéreuses. Elle fut ensuite étudiée en 1856 par Wagner qui se borna à confirmer et à compléter les observations de Wirchow. Ce ne fut que longtemps après, en 1876, que R. Hertwig en reconnut la vraie signification chez un Radiolaire et en étudia le processus formatif. Virchow désignait les cellules contenant des cellules-filles incluses dans leur corps protoplasmique sous le nom de *physaliphores*; il désignait ces dernières sous le nom de *physalides*. Ainsi qu'on l'a vu plus haut, ce processus consiste essentiellement en un bourgeonnement du noyau dans l'intérieur d'une cellule et une individualisation du bourgeon ainsi formé dans le corps protoplasmique même de la cellule où il a pris naissance.

C'est surtout chez les Infusoires Acinétiens que le phénomène est facile à suivre; ici, en effet, l'on a affaire à des êtres unicellulaires susceptibles d'être observés longuement à l'état vivant, et rien n'est plus aisé que de saisir sur le fait toutes

les phases de la formation de la cellule-fille qui va devenir l'embryon ou le jeune Acinétien. La figure 23 représente la multiplication endogène de l'*Acineta tuberosa* d'après Fraipont. On voit le bourgeon nucléaire d'abord pédiculé s'étirer et se segmenter de façon à constituer un noyau isolé, en même temps qu'apparaît une zone de protoplasma différenciée autour de ce nouveau noyau; cette zone protoplasmique s'entoure elle-même d'une membrane d'enveloppe, le protoplasma de la cellule-mère s'en écarte légèrement, de telle sorte que la cellule-fille se trouve logée dans une sorte de petite vacuole où elle peut se mouvoir librement. Chez l'Acinétien cette cellule se couvre de cils et ne tarde pas à se creuser un chemin à travers le corps de la cellule-mère pour aller évoluer au dehors. Dans les cellules néoplasiques, au contraire, la cellule-fille semble demeurer constamment dans le voisinage du noyau qui lui a donné naissance et n'être mise en liberté que par la destruction du corps cellulaire qui la contenait.



Fig. 22.
Cellules physaliphores de Virchow (les lettres se rapportent aux figures extraites de sa pl. II), 1847.

La multiplication cellulaire endogène, bien que souvent constatée dans les tumeurs, y a été assez peu étudiée. Elle y est pourtant des plus intéressantes, tant par elle-même que par les interprétations qui peuvent en dériver. Nous verrons plus tard, en effet, que la théorie coccidienne du cancer est née de la constatation au sein des cellules néoplasiques d'éléments isolés, indépendants en apparence et dont l'aspect rappelait celui des organismes parasites que l'on observe fréquemment dans nombre de cellules épithéliales de l'intestin ou de ses glandes annexes. L'on ne pouvait expliquer la présence de ces éléments intracellulaires que par deux hypothèses, ou par celle d'un parasite venu du dehors ou par celle d'une prolifération endogène analogue à celle des Acinétiens. Nombre d'auteurs ont incliné vers la première qui eussent plus justement choisi la

seconde si la multiplication endogène eut été plus complètement étudiée et plus souvent mise en évidence dans les tumeurs épithéliales. Par un entraînement fatal d'ailleurs on ne s'est pas borné seulement à désigner comme parasites des cellules endogènes; certaines altérations nucléaires très fréquentes dans les tumeurs aboutissent aussi à la formation de corps pseudo-cellulaires qui peuvent en imposer non seulement pour des parasites, mais voire même pour de véritables cellules endogènes. Nous étudierons ce processus pathologique à la fin du présent chapitre sous le nom de *Pseudo-multiplication endogène*.

Reprenons plus complètement d'abord l'histoire de l'étude du processus dans les cancers épithéliaux. Ainsi qu'il a été dit plus haut, Virchow le premier décrit les physaliphores et leurs physalides dans les cellules d'un cancer du foie. Dans sa planche II, fig. 5 a-s, il figure non seulement les cellules endogènes typiques, mais encore la plupart des altérations secondaires qui, les frappant consécutivement, en altèrent plus ou moins la constitution. Nous reproduisons ci-contre (*fig.* 22) quelques-unes de ses figures qu'il suffira de comparer avec celles des pseudo-coccidies du type de Thoma et de Nils-Sjöbring pour s'assurer de l'identité de ces formes.

Après les travaux de Virchow et de Wagner, il semble que les cellules endogènes néoplasiques n'attirent pas beaucoup l'attention des observateurs; on peut relever çà et là dans la littérature de brèves mentions de leur existence ou quelques figures permettant de les reconnaître; mais leur étude n'a été reprise et envisagée au point de vue cytologique que dans ces dernières années sous l'impulsion de la théorie parasitaire.

MM. Kosinski, Borrel, Cornil ont donné de ces éléments des descriptions et des dessins qui ne laissent aucun doute sur leur origine et leur véritable nature. Dans un premier travail, Borrel figure de nombreuses cellules endogènes trouvées dans diverses tumeurs épithéliales et, combattant l'hypothèse de leur nature parasitaire, il les assimile aux physalides de Virchow. L'année d'après, M. Cornil, décrivant les divers modes de multiplication dans l'épithéliome, s'appesantit longuement sur la prolifération endogène qu'il désigne sous le nom de « Constitution indépendante et isolement d'un noyau

et d'une cellule dans le protoplasma de la cellule-mère ». Dans les fig. 35, 36, 37, pl. VII de son mémoire, il représente le bourgeonnement d'un noyau, son individualisation au sein d'une zone protoplasmique claire et enfin la formation de la

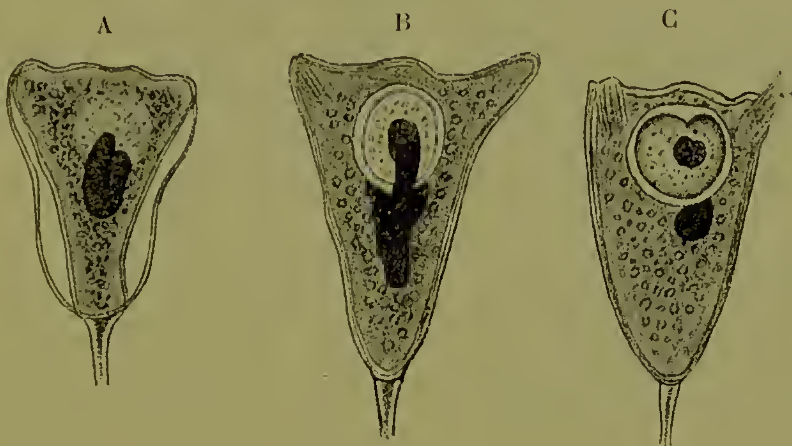


Fig. 23.

Trois stades de la multiplication endogène de l'*Acineta Tuberosa*. A, formation d'un espace clair au voisinage du noyau. B, pénétration du noyau dans la cellule-fille en voie de formation. C, isolement complet de la cellule-fille au sein de la cavité de la cellule-mère ; d'après Fraipont, 1875.

membrane d'enveloppe de la cellule-fille ainsi formée. Ces trois figures sont rigoureusement superposables à celles que j'ai données plus haut de l'*Acineta tuberosa*.

En 1892 enfin, M. Borrel, dans un nouveau travail sur le même sujet, complète ses premières données sur la multiplication endogène et représente dans ses figures 42, 46, pl. IX, des phases analogues à celles figurées par M. Cornil. Sa figure 42 que nous reproduisons ici *(fig. 24)* est intéressante en ce qu'elle montre bien le bourgeonnement et l'individualisation simultanés du noyau et du protoplasma.



Fig. 24.

Cellule cancéreuse en voie de multiplication endogène, d'après Borrel, 1892.

J'ai pu moi-même vérifier les observations de mes prédécesseurs et relever dans un certain nombre de cas quelques faits concernant ce mode encore si peu connu de multiplication cellulaire.

Toutes les tumeurs, à beaucoup près, ne possèdent pas des cellules en voie de multiplication endogène. L'on peut même

dire que celles qui prolifèrent uniquement suivant ce processus constituent l'infime minorité, et que si les physalides isolées sont fréquentes dans la plupart des carcinomes, les grandes cellules physaliphores à éléments multiples semblent l'apanage exclusif des néoplasmes « à cellules cancéreuses » de Lebert. Ces néoplasmes sont généralement formés d'un tissu mou, friable, de consistance presque crémeuse et de couleur plus ou moins grisâtre; leur origine est presque toujours glandulaire et ceux que nous avons observés provenaient soit du sein, soit de la glande parotide.

Le mode le plus commun de formation d'une cellule endogène est le suivant. Le noyau primitivement simple de l'élément-mère s'étrangle en son milieu exactement de la même façon que s'il allait préluder à une division directe bipolaire normale; l'une des moitiés de ce noyau s'entoure d'une couche de protoplasma différencié, s'isole progressivement de sa partie voisine et il en résulte finalement la production au sein de l'élément primitif, d'un élément plus petit formé lui aussi d'un noyau, d'un corps cellulaire et d'une membrane d'enveloppe. Les deux noyaux revenus à l'état de repos ne diffèrent entre eux par aucun caractère ; ils sont souvent arrondis ou réniformes, pourvus de deux ou trois nucléoles et ont des contours parfaitement réguliers. Tel est le processus suivant lequel s'effectue le plus souvent la multiplication endogène dans les cellules à noyaux simples de la plupart des carcinomes glandulaires et de revêtement.

Il m'a semblé cependant que souvent aussi les phases du processus ne suivaient pas toujours le même ordre et que dans une cellule à deux ou plusieurs noyaux en apparence identiques, certains de ceux-ci s'entouraient ultérieurement d'une couche protoplasmique, puis que celle-ci se revêtait à son tour d'une membrane plus ou moins épaisse et que finalement la cellule endogène s'organisait aux dépens d'un noyau indépendant et non d'un bourgeon en voie de formation.

Les cellules endogènes dégénérées que j'ai représentées dans ma planche V, fig. 97, 98, 101, 103, n'ont probablement pas d'autre origine étant donné que le noyau de leur cellule-mère est du type simple et se rapporte à la forme dessinée pl. IV, fig. 57.

Lorsque, au contraire, la cellule possède un noyau mamelonné du type de la fig. 58, pl. IV, ou 89, pl. V, les choses se passent d'une façon quelque peu différente. On assiste à un véritable bourgeonnement intracellulaire ; le noyau revêt des formes contournées souvent très compliquées et chacun de ses bourgeons s'individualise en un noyau distinct (*fig.* 25). Si ce bourgeonnement n'est pas suivi d'une prolifération endogène la cellule demeure simplement plurinucléée, mais elle demeure rarement en cet état. Ou bien, comme c'est le cas dans la fig. 100, pl. V, tous les noyaux prennent leur part du protoplasma de la cellule-mère pour constituer autant de cellules-filles, et l'on assiste alors à la naissance d'une cellule physaliphore complexe ; ou bien, au contraire, la dégénérescence frappe successivement les noyaux secondaires et produit ce que nous étudierons tout à l'heure sous le nom de *Pseudo-multiplication endogène*.

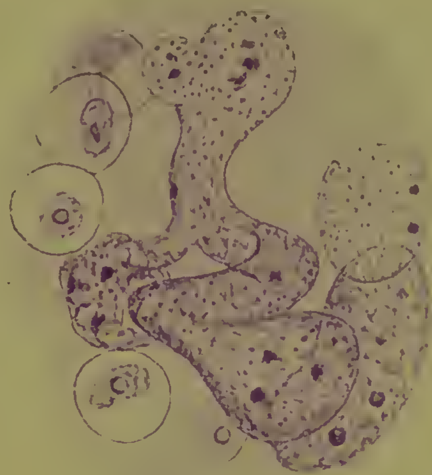


Fig. 25.
Grande cellule à noyau bourgeonnant (carcinome du sein) en voie de multiplication endogène active. Gross. 500/1.

Il ne faut pas perdre de vue quand on considère dans les tumeurs épithéliales les modes de division qui se présentent également dans les tissus normaux, que dans le premier cas la cellule en voie de multiplication est toujours *en instance* d'altération ; que, d'une part, elle évolue dans un milieu plus ou moins infecté par la dégénérescence des éléments voisins, que, d'autre part, elle peut se trouver soumise à des pressions anormales suivant des directions tout à fait quelconques et qu'enfin rien n'assigne, comme dans l'état naturel, un terme précis à la durée de son évolution. Ces causes suffisent amplement à expliquer les déviations observées dans la multiplication endogène cancéreuse et doivent aussi nous mettre en garde contre la tendance que nous pourrions avoir à généraliser nos observations sur ces diverses multiplications. On doit, à ce qu'il

me paraît, considérer comme se rapprochant le plus de la normale, la multiplication endogène par bourgeonnement du noyau et individualisation simultanée du protoplasma et ne voir dans les autres modes que des déviations pathologiques.

Pseudo-multiplication endogène. — Je place ici une forme spéciale d'altération nucléaire qui n'a, en réalité, rien à voir avec la multiplication cellulaire et ne s'en rapproche que par des ressemblances et des analogies. Ces analogies sont pourtant si étroites, elles conduisent si facilement à des interprétations erronées, qu'elles doivent être signalées immédiatement à la suite des véritables phénomènes dont elles simulent les phases.

Parvenue à une certaine période de son évolution la cellule épithéliale, prisonnière dans le tissu qu'elle contribue à édifier, ne meurt pas toujours tout entière. Souvent l'on assiste à une dégénérescence partielle de quelques-uns de ses constituants, à la disparition par exemple d'un ou deux de ses noyaux lorsqu'elle en contient plusieurs. Et c'est précisément à l'une de ces dégénérescences que nous avons affaire actuellement.

Le noyau qui entre en voie de régression perd son aspect normal et son réseau chromatique; celui-ci tend à se raréfier ou du moins à se débarrasser de sa chromatine tout en conservant sa charpente de linine; seul le nucléole conserve sa colorabilité habituelle et se maintient au centre du noyau, comme le ferait un noyau au centre de sa cellule. Il en advient qu'au terme ultime de son altération le noyau isolé dans le protoplasma cellulaire figure un véritable petit élément possédant son noyau, son corps protoplasmique et sa membrane d'enveloppe. La figure 92, pl. V, montre trois de ces noyaux (*n'*) en voie de dégénérescence; dans deux d'entre eux l'on distingue encore la charpente de linine avec quelques rares grains chromatiques; celui de gauche au contraire ne renferme plus que son nucléole isolé. Le même aspect se retrouve dans la figure ci-contre (*fig.* 26).

Tel est le mode le plus simple et le plus facile à interpréter de la pseudo-multiplication endogène; très souvent

aussi l'on se trouve en présence de formes beaucoup plus compliquées au sujet desquelles nous aurons à revenir plus longuement lorsque nous discuterons l'origine parasitaire des cancers. Lorsqu'en effet une cellule à noyau bourgeonnant émet successivement des éléments nucléaires arrondis, et que ces éléments subissent la dégénérescence que nous venons d'étudier, l'on peut voir la cellule se remplir de petites inclusions d'aspect cellulaire, mais en définitive les grains nucléaires, les derniers formés sont là pour nous donner l'origine des inclusions avoisinantes et pour nous mettre en garde contre une fausse interprétation. Mais le phénomène suit fréquemment aussi une autre marche lorsque la dégénérescence au lieu de s'effectuer progressivement frappe d'emblée un noyau bourgeonnant tout entier à côté d'un autre noyau demeuré à peu près normal.

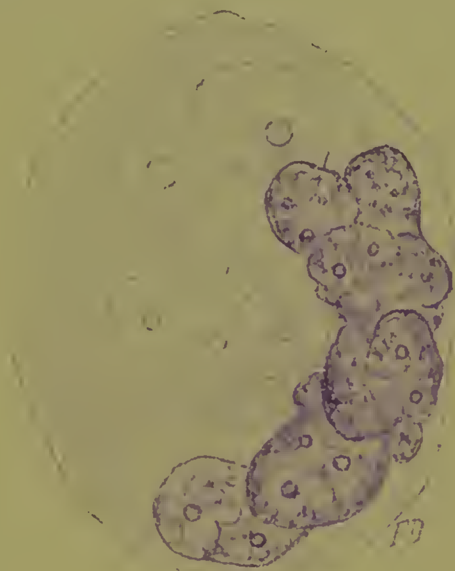


Fig. 26.
Cellule à noyau bourgeonnant (carcinome du sein) dont les noyaux subissent l'altération qui aboutit à la formation de fausses cellules endogènes. Gross. 500/1.

Chaque nucléole du noyau dégénéré devient le centre d'une petite sphère claire d'où disparaissent peu à peu les éléments chromatiques. En même temps ces sphères ainsi constituées se désagrègent et tendent à se séparer les unes des autres. Finalement le noyau se résout en un amas d'inclusions protoplasmiques de forme et d'aspect absolument identiques. Il est bien difficile lorsqu'on recherche des parasites dans les tumeurs, de ne pas considérer ces corps nucléés comme de véritables petites cellules.

Nul ne conteste aujourd'hui la réalité de la multiplication cellulaire endogène dans les tumeurs épithéliales et, tant qu'elle conserve les apparences que nous venons de décrire, on la reconnaît partout où elle se présente. Malheureusement là ne devront pas se borner nos investigations ; de même

que la cellule cancéreuse simple, la cellule endogène-fille subit elle aussi de profondes altérations qui peuvent porter sur son noyau, sur son protoplasma, sur sa membrane ou sur tous ses éléments à la fois. Ces altérations ne diffèrent en rien de celles qui frappent les éléments cancéreux en général et seront par conséquent envisagées en même temps que celles de ces derniers.

CHAPITRE VI

Division cellulaire (*suite*). — Orientation générale.

Du sens de la division cellulaire dans les tissus épithéliaux normaux. — Modifications de l'orientation de la division cellulaire dans les papillomes et les adénomes ; — dans les épithéliomes dermiques et glandulaires ; — dans les carcinomes. — Conséquences de la désorientation cellulaire. — Ulcération des tumeurs. — Cachexie cancéreuse occasionnelle et fonctionnelle.

Nous abordons ici les questions qui se rattachent à l'orientation de la division cellulaire envisagée non plus par rapport à la cellule dans laquelle elle se produit, mais par rapport au tissu dont elle détermine l'accroissement. C'est, en effet, le sens de cette orientation qui constitue la véritable, la seule cause tangible de la formation des tumeurs.

Nous avons vu que tantôt la cellule se divisait suivant un plan équatorial, tantôt, au contraire, suivant deux ou plusieurs plans se coupant d'une façon irrégulière et indéterminée. Ce dernier mode de division étant anormal et pouvant même faire complètement défaut dans certaines tumeurs atypiques, laissons-le de côté pour le moment pour ne considérer que les cas de division cellulaire bipolaire.

Et avant d'étudier le mécanisme de l'hyperplasie néoplasique, jetons un coup d'œil rapide sur les phénomènes cytodiérétiques dont les tissus épithéliaux sont le siège durant le cours de leur existence à l'état normal. Cette comparaison est indispensable à la compréhension du sujet; elle seule nous permettra de nous rendre compte ultérieurement de ce qui se passe à l'état de vie pathologique dans la cellule épithéliale.

Tous les épithéliums, quels que soient leur nature, leur siège ou leur différenciation, subissent invariablement un sort iden-

tique : la dégénérescence physiologique et la mort. La cellule épithéliale jeune, issue d'une cellule semblable à elle dans la couche la plus profonde du tissu qu'elle constitue, se trouve bientôt repoussée par des sœurs plus jeunes vers les couches supérieures de ce tissu ; dans cet acheminement lent vers la surface, elle subit des altérations de forme et de texture, elle vieillit et se détache enfin de l'organisme comme un corps étranger.

Cette évolution centrifuge de la cellule épithéliale constitue, ne l'oublions pas, le caractère fondamental des éléments de cet ordre ; elle mérite qu'on s'y arrête et qu'on en étudie les conséquences, tant à l'état normal ou physiologique qu'à l'état pathologique.

Quand l'épithélium revêt une surface libre à laquelle il sert de couche protectrice ou de revêtement, son rôle se termine avec son existence. Mais lorsque la cellule épithéliale s'enfonce dans l'épaisseur des tissus pour y former des glandes, elle s'y différencie en vue d'autres fonctions ; son évolution restant la même, son rôle se transforme, et d'élément protecteur elle devient élément sécréteur. La cellule glandulaire se charge de certains produits extraits de l'organisme, puis tombant en déliquescence totale ou partielle, en est chassée comme la cellule de revêtement, mais seulement sous une forme différente.

Cette forme évolutive de la cellule épithéliale qui, comme je l'ai déjà dit, la distingue tout d'abord de tous les autres éléments de l'organisme (1) présente à elle seule une importance considérable au point de vue général, aussi bien qu'au point de vue particulier, qui nous occupe ici. Étudions-la donc de plus près sous ses deux aspects principaux, ceux qu'elle présente dans les épithéliums de revêtement et dans les épithéliums glandulaires.

---

(1) M. Desfosses (1881, p. 373) insiste tout particulièrement sur cette évolution spéciale du tissu épithélial et en fait un tableau parfaitement exact. On peut d'ailleurs retrouver la même idée exprimée plus ou moins nettement dans un grand nombre d'autres travaux, et si je m'y appesantis ici, c'est, on le comprendra aisément, non pour établir un fait déjà admis de tous, mais seulement pour assurer un point de départ plus stable aux déductions que je vais établir.

Si l'on examine une coupe de peau normale, l'on constate au premier coup d'œil que les cellules épithéliales qui en constituent l'épiderme sont d'autant plus déformées, d'autant plus âgées qu'elles sont plus rapprochées de la surface où elles finissent par former une couche cornée en voie d'exfoliation continuelle. C'est là un fait banal sur lequel il est inutile d'insister davantage. On sait également que les cellules les plus jeunes, celles de la couche basilaire immédiatement apposées à la membrane limitante du derme, sont les plus actives et que c'est par leur multiplication incessante que se produisent les éléments destinés à remplacer ceux qui sont arrivés au terme ultime de leur évolution. La couche ainsi formée de cellules reproductrices a été nommée aussi pour cette raison couche génératrice de l'épiderme.

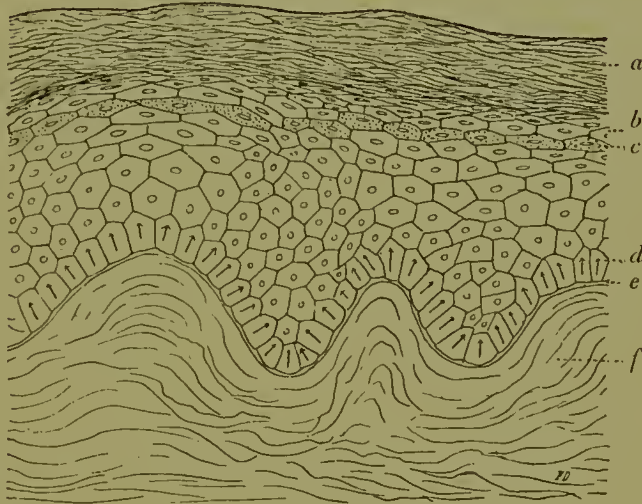


FIG. 27.
Coupe schématique de peau normale montrant l'orientation cytodiérétique de la couche basilaire. *a*, couche cornée; *b*, stratum lucidum; *c*, stratum granulosum; *d*, couche basilaire de la couche de Malpighi; *e*, membrane basale; *f*, derme.

Il est assez difficile de constater les phases de la division cellulaire au sein de la couche basilaire de la peau saine. FLEMMING admet que le phénomène se produit de place en place sous forme de nids de division. Si, au contraire, l'on détermine artificiellement une inflammation de la peau, telle qu'en peut donner, par exemple, l'application d'un vésicatoire (MM. DUVAL et RETTERER, 1886), immédiatement apparaissent de nombreuses figures karyokinétiques dans l'intérieur des cellules les plus profondes de la couche de Malpighi. La peau normale et à plus forte raison la peau en voie de régénération rapide tirent donc leurs éléments constitutifs d'une ou de plusieurs couches de cellules reproductrices. Ces cellules évoluent

toutes dans une seule et même direction centrifuge, puisque leur sort final est d'arriver à la surface de l'épiderme et l'on peut admettre, en conséquence, que leur plan de division est toujours parallèle à celui de la couche basilaire. L'axe de leur fuseau karyokinétique est, en d'autres termes, perpendiculaire à la peau. S'il en était autrement, la direction générale des éléments de l'épiderme ne pourrait être centrifuge.

La figure 27, qui représente une coupe schématique de peau normale, complétera mieux encore ma pensée. J'ai représenté au moyen de flèches contenues dans le corps des cellules de la couche génératrice, l'orientation suivant laquelle s'effectue normalement la division cellulaire dans les épithéliums de revêtement.

Passons de là à l'épithélium glandulaire dérivant de la couche épidermique de revêtement, et pour plus de simplicité considérons le cas d'une glande en tube simple ou ramifiée, suivant un seul plan (*fig.* 28) et holocrine, c'est-à-dire dont le produit de sécrétion est formé par la fonte de la cellule épithéliale tout entière. Ici l'élément épithélial est moins abondant ; nous nous trouvons le plus souvent en présence d'une couche de cellules extrêmement régulières au-dessous de laquelle se trouvent d'autres cellules plus petites, plus jeunes, disposées également en une seule couche basilaire ou génératrice contre la paroi propre de la glande. Nous voyons que le plan de division de ces cellules doit encore normalement passer parallèlement à la couche basilaire pour que le remplacement progressif des éléments dégénérés par les éléments jeunes ait lieu régulièrement. La lumière de la glande est homologable à la surface de la peau, dont elle peut être schématiquement considérée comme une invagination.

Dans le cas de l'épithélium de revêtement aussi bien que dans celui de l'épithélium glandulaire, nous constatons donc nécessairement la même orientation cytodiérétique. Si celle-ci paraît un peu plus compliquée dans la glande par le fait de l'invagination, elle n'en est pas moins, en fin de compte, identique à celle de l'épithélium de revêtement.

Nous pouvons maintenant considérer les tumeurs épithéliales au même point de vue, et pour cela, suivant toujours la

même marche parallèle et faisant marcher de front les tumeurs du type épithélial de revêtement et celles du type épithélial glandulaire, nous commençons par les deux formes de ces néoplasmes les plus voisines de la normale : le papillome-tumeur de revêtement et l'adénome-tumeur glandulaire.

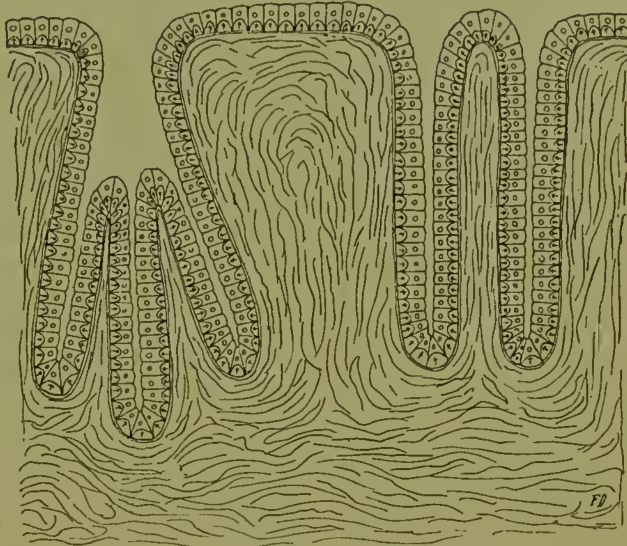


Fig. 28.
Schéma de l'orientation cytodiérétique dans le tissu glandulaire normal.

En définissant, ainsi que le font la plupart des anatomo-pathologistes, le papillome, une hypertrophie des papilles normales, l'on exprime parfaitement la nature même et la constitution de la tumeur. Le papillome est un néoplasme dans lequel l'orientation de la cytodiérèse demeure suffisamment normale pour que la desquamation, la chute des éléments séniles de son épithélium demeurent centrifuges. Si le plan de division des cellules se trouve assez modifié par rapport à la surface générale pour occasionner la pénétration réciproque des papilles dermiques et des bourgeons épidermiques, il n'en demeure pas moins parallèle à la couche basilaire, et la direction de celle-ci n'en est pas moins également, prise dans son ensemble, à peu près parallèle à



Fig. 29.
Schéma de l'orientation de la division cellulaire dans le papillome.

celle de la surface. Ce qui caractérise le papillome, c'est que malgré la complexité apparente de ses bourgeons épithéliaux intrapapillaires, jamais un de ces bourgeons en s'étranglant ne ferme aux éléments qu'il contient, l'issue naturelle vers laquelle ils tendent, c'est-à-dire la surface. Nous verrons plus loin le parti que peut tirer de cette vérité l'histologie pathologique pour distinguer certaines formes douteuses de néoplasmes.

S'il est assez difficile de constater l'orientation cytodiérétique dans la peau saine et normale à cause de la rareté relative des figures de division que l'on y rencontre, l'on peut, au contraire, vérifier assez fréquemment le fait au sujet des papillomes. Dans la figure 30 qui représente une coupe verticale du revêtement épithélial d'une papille appartenant à un papillome du cuir chevelu, l'on peut voir que quelques-unes des cellules les plus voisines de cette papille sont en voie de division karyokinétique et que leur plan de division est parallèle à leur surface d'implantation.

L'adénome vrai, celui dont la couche glandulaire de revêtement conserve son aspect et sa direction normaux, est en tous points homologable au papillome que nous venons de décrire. L'adénome est une glande dont l'épithélium conserve, malgré sa multiplication exagérée, son orientation cytodiérétique et ses fonctions.

De même que l'on peut observer des formes de passage très variées entre la peau normale et le papillome le plus exubérant, de même aussi l'hypertrophie glandulaire qu'est l'adénome nous offre à considérer des types de gradation insensibles et divers.

En s'accentuant davantage la déviation cytodiérétique nous conduit par des transitions insensibles du papillome à l'épithéliome lobulé et de l'adénome à l'épithéliome glandulaire,

L'épithéliome lobulé est comparable à un papillome dont la désorientation des plans de division cellulaire s'est accentuée à un degré assez considérable pour déterminer l'arrêt partiel, local, des éléments séniles qui le constituent. Le lobule de l'épithéliome lobulé est un bourgeon épidermique dans l'intérieur duquel il se fait une évolution complète des cellules épidermiques, évolution qui conduit à la formation et à la

rétention de cellules kératinisées au centre des bourgeons. Cette anomalie de direction varie d'ailleurs énormément, selon le cas. Tantôt, en effet, nous voyons l'épiderme et le derme se pénétrer réciproquement, exactement comme dans le papillome; nous pouvons même observer la couche basilaire autour des lobules épidermiques, mais nous constatons que ces

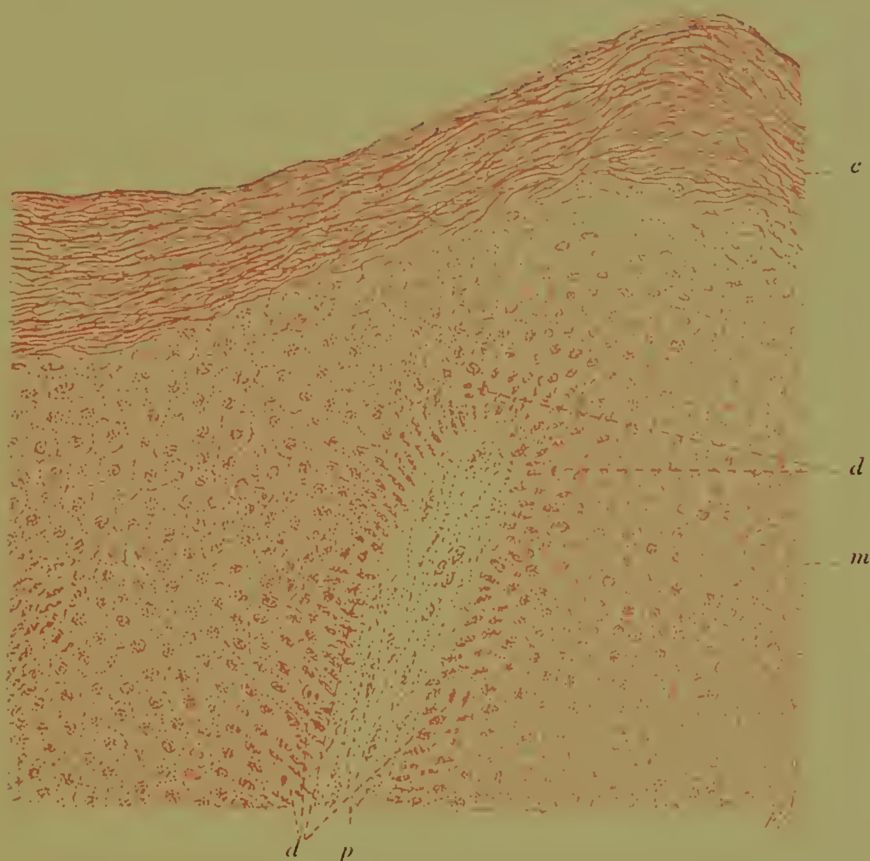


Fig. 30.

Coupe verticale d'une papille d'un papillome du cuir chevelu. *c*, couche cornée; *m*, couche de Malpighi; *d*, *d*, cellules en voie de division de la couche génératrice; *p*, prolongement dermique dans l'axe de la papille. Gross. 150/1.

lobules, au lieu d'évoluer suivant une direction générale centrifuge, s'étranglent et évoluent pour leur propre compte ou, ce qui revient au même, que la couche basilaire environne de toutes parts certains prolongements épidermiques (*fig.* 32). D'autres fois les zones de désorientation sont plus nombreuses, et nous assistons à la formation de globes épidermiques épars dans la masse des cellules de l'épithélium en voie de prolifération.

Dans les tumeurs glandulaires également se rencontrent au plus haut degré ces phases premières de la désorientation cellulaire. Le premier résultat du phénomène est ici l'épaississement de l'épithélium de revêtement (*fig.* 31), et tous les anatomo-pathologistes savent à quel point peuvent varier les aspects de ces tumeurs glandulaires douteuses, si voisines des adénomes quant à leur facies, et parfois cependant si redoutables. C'est que tantôt la désorientation cytodiérétique, assez accentuée pour occasionner un épaississement notable de l'épithélium, laisse encore cependant l'évolution glandulaire de celui-ci s'effectuer à peu près normalement. Tantôt, au contraire, les canaux excréteurs, les lumières glandulaires s'obstruent par l'effet de la prolifération désordonnée de leur revêtement, et alors peuvent survenir la rétention, la résorption des produits excréteurs et la cachexie qui en est la conséquence. Les tumeurs glandulaires parallèles aux épithéliomes de revêtement peuvent être désignées sous le terme d'épithéliomes glandulaires (*fig.* 34).

Le dernier terme, enfin, de la désorientation cytodiérétique est représenté par les tumeurs dont chaque élément subit ses phases d'évolution d'une façon indépendante de celle de ses voisins, ce sont les carcinomes. La cellule épithéliale se divise un certain nombre de fois, elle vieillit, puis elle meurt; celles qui l'entourent en font autant, mais sans qu'il s'ensuive même une tendance à une orientation d'ensemble. Les tumeurs qui présentent cette désorientation maxima sont naturellement celles que l'on s'accorde à considérer comme les plus graves et les plus rapidement infectieuses.

On trouve parmi ces tumeurs à désorientation totale divers types dont la caractéristique dépend de l'élément qui leur a donné naissance. Ainsi, par exemple, nous verrons, en parlant des carcinomes de la peau (*fig.* 35) développés aux dépens de l'épiderme, qu'ils peuvent évoluer suivant le mode malpighien, c'est-à-dire vers la dégénérescence kératinique ou, au contraire, suivant le mode embryonnaire, c'est-à-dire vers la dégénérescence mucoïde. Eh bien, la désorientation totale au sein d'un carcinome du premier type conduira à la formation de boules de kératine éparses dans la tumeur, tandis qu'au

sein d'un carcinome du deuxième type nous assisterons à la constitution de produits de dégénérescence complètement différents.

La comparaison suivante nous permettra de mieux dire encore quelle immense variété peuvent présenter les tumeurs épithéliales qui se développent aux dépens des épithéliums de revêtement et pourquoi l'on a pu prétendre avec quelque apparence de raison que deux épithéliomes, toutes choses égales d'ailleurs, ne sont jamais complètement identiques. Supposons, en effet, que nous disposions sous forme de table de Pythagore, dans la première des colonnes verticales, dix chiffres représentant les degrés croissants de la désorientation cellulaire et que nous représentions par dix autres chiffres, dans la première colonne horizontale, les degrés d'évolution cellulaire, nous aurons autant de sortes de tumeurs d'origine épithéliale tégumentaire que de cases formées par l'intersection des dix colonnes horizontales et verticales.

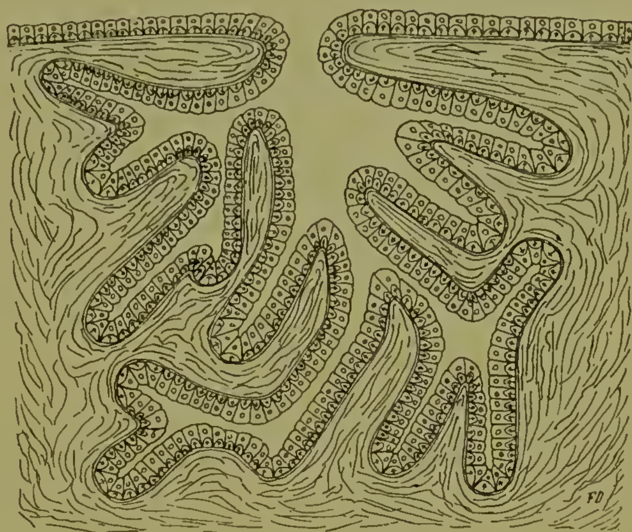


Fig. 31.
Schéma de l'orientation de la division cellulaire dans l'adénome.



Fig. 32.
Schéma de l'orientation de la division cellulaire dans l'épithéliome de revêtement. *u*, point ulcéré; *d*, *d*, couche basilaire; *g*, globe épidermique; *b*, bourgeon en voie de prolifération.

Dans les tissus glandulaires (*fig.* 36), le premier effet de la désorientation cytodiérétique totale est l'oblitération complète et prématurée de toutes les cavités de la glande, la rupture de ses parois, l'envahissement du stroma.

Tel est brièvement esquissé le tableau de la désorientation cellulaire dans les tumeurs épithéliales (1). Fatalement très incomplet et ainsi résumé et schématisé, il se précisera, je l'espère, davantage par la suite, et je m'efforcerai, dans l'étude des cas que j'aurai à examiner, de fournir au lecteur les preuves et les faits sur lesquels j'ai été amené à baser mon opinion et qu'il est en droit d'exiger.

Qu'il me soit permis seulement ici, d'insister sur quelques-unes des conséquences qui découlent de cette façon d'envisager la formation des tumeurs épithéliales. Que celles-ci soient dues à des parasites problématiques, qu'elles soient le résultat d'altérations morphologiques et fonctionnelles des cellules, peu nous importe pour le moment. Il y a là une cause première sur la discussion de laquelle nous aurons à revenir plus longuement, et cette cause est celle qui produit à ses divers degrés l'altération de l'orientation cellulaire ; mais ce qui frappe tout d'abord, quand on suit les phases de cette désorientation, c'est qu'elle constitue en réalité la cause seconde, le mécanisme intime de la formation des tumeurs, c'est que nous voyons ces dernières s'écarter de la normale, suivant une marche rigoureusement parallèle à celle de la désorientation. Or, ne serait-il point donné à l'homme, dans ce cas comme dans tant d'autres, d'agir sur cette cause seconde et de la modifier tout en ignorant celle qui lui est immédiatement supérieure ? C'est un point que nous aurons à reprendre en détail.

Le mécanisme de l'ulcération des tumeurs, sur lequel on a tant discuté et émis tant d'hypothèses, trouve une explication

---

(1) Il est également intéressant de constater que, d'après les observations de M. Brault, 1896, sur la glycogénèse dans les tumeurs, la fonction glycogénique est en quelque sorte localisée dans les zones néoplasiques en voie de prolifération active. Il en résulte que l'imprégnation par l'iode des coupes de tumeurs accuse nettement et les zones de localisation du glycogène et celles où s'effectue la division cellulaire. Or ces deux zones se superposent, exactement limitées à la couche génératrice pour les tumeurs des deux premiers degrés, elles sont absolument diffuses dans celles du troisième et dernier degré des carcinomes dermiques aussi bien que glandulaires.

simple et rationnelle dans la désorientation cellulaire dont il n'est qu'une conséquence. Je ne parle, bien entendu, ici que de l'ulcération naturelle, de celle qui ne reconnaît pour cause ni le frottement, ni les blessures, ni l'étranglement des parties et la gangrène (1). Ainsi que l'avait fait déjà remarquer BROCA (*Traité des tumeurs*, p. 223, t. I), cette ulcération accidentelle peut porter sur toutes les tumeurs bénignes ou malignes ; elle se distingue de l'ulcération naturelle parce qu'elle peut, dans les tumeurs bénignes, s'arrêter et se guérir par cicatrisation, si la cause qui l'a produite disparaît.



FIG. 33.

Épithéliome de revêtement (peau) montrant l'orientation de la couche basilaire autour des lobules néoplasiques. Gross. 150/1.

La marche du processus de l'ulcération naturelle a été décrite depuis longtemps. On disait anciennement que la tumeur présentait une surface exposée (HUNTER). BROCA a, de plus, reconnu que le tissu des tumeurs malignes, accidentellement mis à nu, ne peut devenir le siège d'une cicatrisation. Toutefois, d'après lui (p. 226), « l'ulcération des tumeurs n'est pas, comme on l'a cru, l'indice d'une propriété particulière de leur tissu, propriété qui se manifesterait à un moment donné par suite d'un changement de nature » ; mais un peu plus bas il reconnaît que « l'élément générateur de l'épiderme, c'est-à-dire le derme étant profondément altéré, la sécrétion épidermique est insuffisante ; l'épiderme, détaché par exfoliation, n'est pas remplacé

(1) Nombre d'auteurs expliquent l'ulcération des tumeurs par la destruction des vaisseaux sanguins de leur stroma et la mortification gangreneuse qui en est la conséquence (DESFOSSES, p. 384).

et la surface de la tumeur présente quelque analogie avec celle d'un vésicatoire ».

Une connaissance plus complète du tissu constituant des tumeurs que l'on ne pouvait avoir à l'époque où Broca rédigeait son beau traité peut seule permettre de préciser la question et de discerner ce qu'il y a de vrai et de faux dans la manière de voir de ce savant pathologiste. Nous verrons tout à l'heure qu'en réalité l'explication histologique que l'on peut donner de l'ulcération naturelle n'est que le développement et le complément de l'idée que Broca se faisait de l'usure de la peau. Par contre, l'on peut admettre aujourd'hui que l'ulcération est réellement bien due à une propriété particulière du tissu cancéreux.

L'ulcération d'une tumeur résulte de l'évolution même des cellules qui la constituent. Tant que l'épithélium subit normalement sa dégénérescence physiologique, ses cellules plus âgées, modifiées en vue d'une plus grande résistance, se trouvent tournées vers l'extérieur ; ses cellules les plus jeunes occupent au contraire les couches profondes. Le premier résultat de la désorientation cellulaire est de transformer plus ou moins profondément cet état de choses ; si les papillomes peuvent s'accroître sans s'ulcérer, c'est que leur surface libre conserve encore sa couche normale de cellules protectrices. Que voyons-nous, au contraire, se passer dans l'épithéliome lobulé, dans le carcinome ? Une masse de cellules de différents âges superposées sans aucun ordre, les cellules jeunes repoussées pêle-mêle avec les cellules mortes vers la périphérie par l'accroissement même de la tumeur qu'elles constituent. L'évolution physiologique, disparue, remplacée par une évolution pathologique.

L'épithélium normal de revêtement qui pouvait exister au-dessus de la tumeur se renouvelle tant que les éléments de celle-ci ne se trouvent point en contact avec lui ; mais, lorsque la tumeur s'accroît, elle finit fatalement par arriver au contact de la couche basilaire qui lui constituait une enveloppe protectrice. Que la propagation de la tumeur se fasse alors à cette couche par transformation ou par envahissement, le résultat est le même ; la couche basilaire perd son orientation centrifuge normale ; du même coup l'épiderme qui en provenait disparaît peu à peu sans être

renouvelé, et, à partir du moment où le tissu néoplasique se trouve en contact avec le monde extérieur, il n'a plus pour le recouvrir et le protéger que des produits morbides résultant de la mort prématurée de cellules épithéliales encore jeunes. Les débris de ces cellules, mélangés à ceux des éléments plus âgés, à du sérum ou à du sang issu des vaisseaux du stroma mis à nu, peuvent, soit s'écouler au dehors sous forme d'un pus particulier — l'ichor des anciens auteurs — soit se durcir en croûtes au contact de l'air.



Fig. 34.
Schéma de l'orientation de la division cellulaire dans l'épithéliome glandulaire.

Cachexie cancéreuse. — L'idée que la cachexie spéciale produite par le cancer serait due à la rétention dans l'organisme et à la résorption de substances nuisibles excrétées par le néoplasme lui-même est une de celles qui se présentent le plus naturellement à l'esprit. Elle a donc été émise depuis longtemps par nombre d'observateurs dont l'affirmation, quoique juste en soi, demeurait, faute de preuves, à l'état d'hypothèse. Ici encore nous allons trouver dans la désorientation cellulaire une explication rationnelle de ce phénomène.

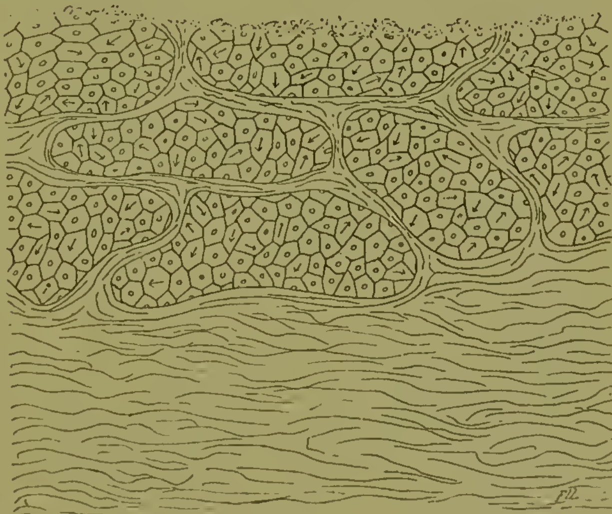


Fig. 35.
Schéma de l'orientation de la division cellulaire dans le carcinome de revêtement.

On a émis un grand nombre d'hypothèses pour expliquer la cachexie cancéreuse. Pour les uns, la teinte jaune paille de la peau des cancéreux serait due au dépôt dans les couches du derme de produits biliaires; pour les autres, la cachexie ne serait que le résultat de l'altération du foie par les noyaux secondaires; pour d'autres enfin, elle serait due aux hémorragies. Broca se borne à dire qu'il s'agit, selon toutes probabilités, d'une altération particulière du sang.

Presque toujours l'on confond dans ces hypothèses la cachexie essentielle et la cachexie fonctionnelle.

Dans une note présentée à la Société de Biologie (1892) et ayant trait au sujet qui nous occupe ici, je me suis demandé si l'on ne pouvait trouver dans la désorientation cellulaire des tumeurs épithéliales le mécanisme de la cachexie qu'elles provoquent. A l'une des séances qui suivaient celle où ma communication fut présentée, j'eus le plaisir de voir mon éminent collègue, M. Malassez (1892), revendiquer la paternité de la théorie de la cachexie par rétention et venir ainsi appuyer de sa compétence et de son savoir, l'idée que j'avais exprimée.

M. Malassez dit avoir émis il y a six ans dans son cours du Collège de France une théorie analogue, mais plus compréhensive que la mienne. « Les néoformations doivent prendre à l'organisme certains produits qui sont nécessaires à sa nutrition; elles doivent aussi en rejeter d'autres qui lui sont nuisibles. Les néoformations épithéliales en particulier peuvent être assimilées à des glandes dépourvues de canaux excréteurs » (*Loc. cit.*, p. 185, note 1). Cette théorie n'ayant jamais été publiée auparavant, je n'ai pas à m'excuser de l'avoir passée sous silence dans ma note, mais je ne vois pas en quoi elle est plus compréhensive que la mienne puisqu'en réalité elle y correspond en tous points. Si M. Malassez a pu éprouver quelques doutes à cet égard, cela tient peut-être à la forme trop brève de ma communication, et je me range donc volontiers, purement et simplement, à l'opinion de mon savant collègue en lui reconnaissant la priorité de l'idée.

Je ne pense d'ailleurs pas que nous puissions ni l'un ni l'autre revendiquer à proprement parler la paternité de la théorie de la cachexie par rétention; qu'il me soit permis

cependant de m'attribuer celle du mécanisme explicatif et occasionnel du phénomène.

De ce que nous venons de voir sur le processus formatif des tumeurs épithéliales, il est naturel de conclure que les excrétions dermiques ou glandulaires dont le sort physiologique normal est de subir une élimination continue, subissent au contraire d'autant moins cette élimination que la désorientation cellulaire est plus accentuée. Les globes épidermiques, les kératinisations diffuses des tumeurs dermiques du type malpighien, les dépôts intra-canaliculaires ou intra-cellulaires des tumeurs glandulaires en sont à la fois la conséquence et la preuve évidente. Or, tout produit d'excrétion retenu dans l'organisme et résorbé par lui est fatalement nuisible. La cachexie consécutive aux tumeurs épithéliales est comparable aux accidents occasionnés par des retards de l'élimination de la bile ou de l'urine.

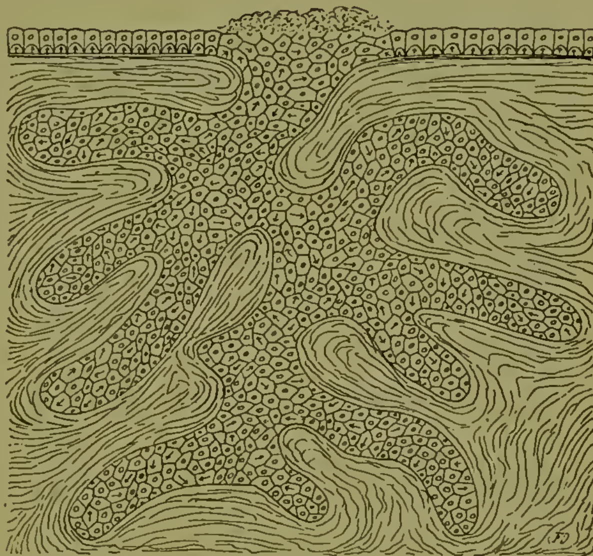


Fig. 36.
Schéma de l'orientation de la division cellulaire dans le carcinome glandulaire.

Ce raisonnement, quelque logique qu'il puisse être, n'aurait, il faut l'avouer, que la valeur d'un raisonnement si des faits malheureusement trop rares n'étaient venus lui donner l'appui de l'expérimentation. Certains observateurs en effet ont eu l'idée d'étudier l'action du suc cancéreux sur l'organisme sain. Étant données les nouvelles propriétés reconnues aux sérums, étant donnée surtout l'incompatibilité souvent constatée des sérums d'animaux d'espèces différentes, on ne peut considérer comme à l'abri de toute critique que les inoculations de suc effectuées d'un animal à un autre animal de même espèce. De ce nombre sont certaines des expériences de M. Moreau sur la souris blanche. M. Moreau ayant eu la bonne fortune de trouver une

souris blanche atteinte de tumeur épithéliale en fit des inoculations en séries qui réussirent parfaitement (voir à ce sujet le chapitre relatif aux greffes et aux généralisations).

Ayant broyé une de ces tumeurs provenant d'une souris et en ayant injecté le suc filtré sous pression d'acide carbonique à une autre souris, celle-ci mourut dès le lendemain. Une autre expérience faite dans les mêmes conditions donna au contraire un résultat négatif. Une autre souris inoculée à trois reprises différentes avec du suc cancéreux (3 divisions de la seringue de Pravaz) mourut au bout de trois jours. L'auteur reconnaît toutefois qu'au bout du troisième jour le liquide était devenu trouble.

Les résultats incomplets obtenus par M. Moreau n'en font regretter que davantage l'absence de tout autre communication de sa part sur le même sujet. Il y aurait eu un grand intérêt à faire disparaître les doutes qui naissent dans l'esprit à la lecture de sa note et à écarter toute hypothèse d'un empoisonnement microbien accidentel qui pourrait avoir faussé ses expériences.

Un autre fait vient encore étayer la théorie de la cachexie par rétention, c'est que celle-ci n'existe en réalité que consécutivement aux cancers épithéliaux. C'est là une idée assez peu répandue, qui relève de l'observation clinique et que j'ai eu l'occasion d'entendre établir à diverses reprises par mon maître, M. le professeur Le Dentu, soit au lit du malade, soit dans ses leçons cliniques, à savoir que les sarcomes n'occasionnent que très tardivement une sorte de cachexie toute différente de la cachexie cancéreuse.

Il faut, en effet, distinguer deux sortes de cachexie, l'une occasionnelle, mécanique, pouvant se produire même en présence de la tumeur la plus bénigne et due aux troubles fonctionnels, compressions, rétention, imputables à la masse du néoplasme et à son extension, l'autre essentielle, chimique, dépendante non du siège de la tumeur, mais de sa constitution intime. Et pour bien distinguer ces deux formes de cachexie qui souvent se masquent réciproquement l'une l'autre, il faut en suivre les progrès sur les tumeurs conjonctives et épithéliales à marche rapide, mais siégeant assez loin des organes essentiels pour ne pas entraîner rapidement le trouble ou l'abolition d'une fonction

vitale importante. On verra alors un sarcome embryonnaire envahir successivement tous les tissus d'un membre, quadrupler ou quintupler le volume de celui-ci sans que survienne la moindre trace de cachexie essentielle, tandis qu'au contraire un néoplasme épithélial de la même région communiquera prématurément à l'individu qui le présentera le facies caractéristique



Fig. 37.

Coupe d'un carcinome de revêtement embryonnaire de la peau de l'oreille. Les divisions cellulaires ont été dessinées à la chambre claire avec leurs véritables directions. Gross. 150/1.

de la cachexie par rétention. C'est que dans le premier cas, nous avons affaire à un néoplasme formé d'éléments à évolution continue, dans le second à un néoplasme constitué par des éléments à évolution temporaire et dont le sort physiologique final est l'élimination.

Trop souvent cependant la cachexie occasionnelle vient se superposer à la cachexie essentielle et cela dans les cas les plus difficiles à bien établir. Les tumeurs du foie, de l'intestin, de la vésicule biliaire, de tous les organes essentiels en un mot

provoquent souvent, dès leur apparition, des troubles fonctionnels tels qu'il s'ensuit fatalement et de prime abord une cachexie occasionnelle. Il est assez difficile dans ces circonstances de faire la part de l'altération mécanique et de l'altération chimique, mais lorsque, dans d'autres cas, l'on se trouve en présence d'une tumeur inaccessible à l'observation directe, que cette tumeur ne provoque ni troubles fonctionnels graves, ni cachexie, il y a bien des chances en faveur de l'hypothèse d'un néoplasme d'origine conjonctive ou d'une forme de tumeur épithéliale bénigne.

Résumant donc ici ce qui a trait aux conséquences de l'orientation de la division cellulaire dans les tumeurs, comparée au plan normal suivant lequel passe cette orientation, nous pouvons conclure : 1° Que la formation anormale des masses néoplasiques épithéliales dérive de la désorientation de la division des cellules qui les constituent, désorientation dont nous ne pouvons que constater les résultats sans en découvrir la cause ; 2° que cette désorientation suit une marche ascendante rigoureusement parallèle à la gravité clinique des tumeurs et aux troubles de la nutrition qui en sont la conséquence; 3° enfin que la cachexie essentielle, propre aux tumeurs épithéliales seulement, est un véritable empoisonnement dû à la résorption des produits de la fonte épithéliale retenus dans l'organisme par la déviation du plan de la division cellulaire.

CHAPITRE VII

Histogénèse.

Problèmes soulevés à propos de l'histogénèse des tumeurs. — Blastèmes et théorie cellulaire. — Loi de Müller. — Objections faites à la théorie de la spécificité cellulaire. — Auteurs partisans de cette théorie. — *Omnis cellula e cellulâ ejusdem naturæ*, d'après M. Bard. — Critique de cet axiome. — Auteurs partisans de l'indifférence cellulaire. — Nécessité de distinguer les épithéliums de nature conjonctive (endothélium) et ceux de nature dermique ou glandulaire.

Sous le terme d'histogénèse, nous comprenons uniquement l'histoire des faits qui ont trait à la prolifération tissulaire néoplasique et laissons de côté, pour les rapporter à l'étiologie, toutes les hypothèses concernant l'origine des tumeurs. Ainsi limitée, l'histogénèse comprend deux questions principales : la première relative à la détermination de l'élément néoplasique initial envisagé indépendamment de la cause de son apparition; la seconde ayant trait à la manière dont se comporte cet élément initial vis-à-vis des tissus environnants.

Nous ne traiterons dans ce chapitre que de la question de l'élément néoplasique initial, à laquelle se rattachent des problèmes d'ordre biologique important, réservant pour le chapitre suivant l'étude des modes d'accroissement.

La notion de l'importance, on peut même dire de l'existence de ces questions n'a pu naturellement s'acquérir qu'après que la théorie cellulaire eut définitivement détrôné, pour se substituer à elle, la théorie des blastèmes qui expliquait toutes les néoformations par l'apparition au sein d'un liquide spécial, de granulations, de noyaux et enfin de cellules. Chaque tissu avait pour origine un blastème et toutes les difficultés se trou-

vaient ainsi du même coup supprimées. Développée principalement par SCHWAN en Allemagne, soutenue avec beaucoup de talent et d'autorité par ROBIN en France, la théorie des blastèmes a servi de base en anatomie pathologique à l'école de BROCA. Définitivement abandonnée de tous aujourd'hui, elle devait être citée comme un point de l'histoire des tumeurs, mais nous ne nous y arrêterons pas davantage.

En opposition à la théorie précédente, la théorie cellulaire née des travaux des DUJARDIN, SIEBOLD, soutenue en anatomie pathologique par VIRCHOW, CONHEIM, RANVIER, se trouve résumée tout entière dans l'axiome « *omnis cellula e cellulâ* ».

Tout organisme multicellulaire provient de la multiplication de la cellule unique qui le constituait au début; il ne se forme dans les tissus aucune cellule qui ne provienne de la division, du bourgeonnement, en un mot, de la scission d'une cellule préexistante. La théorie cellulaire est aujourd'hui admise comme démontrée et les problèmes que soulève l'étude de l'histogénèse des tumeurs sont actuellement basés sur ce point de départ.

Le plus important de tous ces problèmes est sans contredit celui qui consiste à rechercher l'élément initial de la prolifération hyperplasique et par la nature même de ses données il intéresse non seulement l'histoire des tumeurs en général, mais l'on peut dire aussi celle de la biologie générale.

De quelles cellules proviennent les tumeurs qui se développent dans l'organisme? Ces tumeurs dérivent-elles toutes, quelle que soit leur nature d'un élément commun, dérivent-elles au contraire, des cellules de même type que celles qui les constituent? En un mot, le sarcome provient-il du tissu conjonctif, l'épithéliome du tissu épithélial? Les tumeurs obéissent-elles à la loi de la spécificité cellulaire qui veut que toute cellule de l'organisme adulte soit incapable de se transformer en une cellule différente du groupe auquel elle appartient? ou, au contraire, ce qu'on a appelé la diathèse cancéreuse, frappe-t-elle indistinctement toutes les cellules d'une région pour lui imprimer un caractère unique et spécial ?

Selon qu'ils ont admis l'une ou l'autre de ces manières de voir, les auteurs ont soutenu des théories opposées sur l'ori-

gine histogénétique des tumeurs, théories dont nous allons d'abord donner un aperçu.

Dès 1838, J. MÜLLER établit que le tissu de tout *néoplasme a son type dans un tissu de l'organisme embryonnaire ou adulte :* loi parfaitement juste et confirmée par toutes les observations ultérieures.

Mais parce qu'un tissu néoplasique se rapporte morphologiquement à un groupe de tissus normaux, il ne s'ensuit pas nécessairement qu'il dérive de ceux-ci. VIRCHOW, par exemple, tout en reconnaissant la légitimité de l'axiome émis par MÜLLER, admet pour toutes les tumeurs une origine conjonctive commune ; pour lui, les cellules du tissu conjonctif sont susceptibles, après avoir repris la forme embryonnaire, de s'organiser soit en tissu épithélial pour donner des épithéliomes, soit en tissu cartilagineux pour donner des chondromes, soit en tissu musculaire pour donner des myomes, etc.

Pour COHNHEIM, les globules blancs du sang peuvent jouer, dans la formation des néoplasmes, le même rôle que celui attribué par VIRCHOW aux cellules conjonctives ; nous verrons de plus quel rôle il fait jouer à ces éléments dans l'étiologie des tumeurs.

Les manières de voir de VIRCHOW, de COHNHEIM et de leur école quant à l'origine des tumeurs, ont donc pour base une croyance absolument opposée à la *spécificité*, celle de *l'origine conjonctive*. Elles tendent à être abandonnées aujourd'hui et les quelques faits sur lesquels s'appuyaient leurs partisans pour démontrer la transformation *réelle* de cellules conjonctives en cellules de groupes différents, sont infirmés peu à peu, grâce à des moyens plus parfaits d'investigation.

C'est ainsi, par exemple, que la formation brusque et rapide du revêtement épithélial à la surface des bourgeons charnus invoquée tout récemment encore comme un cas de transformation du tissu conjonctif en tissu épithélial, a reçu une explication toute différente.

On sait que sur les bourgeons charnus qui apparaissent à la surface d'une plaie il se forme de très bonne heure, dans les cas heureux de cicatrisation, une couche légèrement rosée, une sorte de pellicule ou de vernis. Les bourgeons charnus qui

présentent cette pellicule ne saignent pas, sont luisants, turgides ; le chirurgien a coutume de les appeler bourgeons de bonne nature, indiquant ainsi leur tendance à la réparation cicatricielle. Ces bourgeons sont en apparence dépourvus de tout épithélium ; on les voit seulement constitués par un tissu conjonctif plus ou moins différencié, très vasculaire, et dont les cellules les plus superficielles tendent à s'aplatir parallèlement à leur surface pour former un derme rudimentaire. Autour de la plaie la peau s'entoure d'un liséré blanchâtre, épiderme en formation qui tend à rétrécir, par sa prolifération incessante, le champ couvert par les bourgeons charnus. Quelquefois, en effet, le processus cicatriciel se trouve réduit à cette simple marche concentrique des éléments de la peau environnante et alors la cicatrisation est d'autant plus lente que la plaie est plus large ; dans d'autres cas plus heureux, toute la surface des bourgeons se modifie à la fois et l'on voit se former sur la plaie un épiderme d'abord très fin, rosé qui ne tarde pas à revêtir les caractères de la couche de Malpighi et à se couvrir de cellules cornées.

Pour les partisans de l'origine conjonctive de l'épithélium, cette formation soudaine, ce recouvrement total d'une plaie par une couche épithéliale si uniforme, si homogène dans tous les points de sa surface, ne peut provenir que d'une transformation des cellules sous-jacentes, car, disent-ils, si ces cellules épithéliales provenaient de l'épithélium périphérique, on observerait une marche concentrique et non une croissance uniforme.

Les partisans de la spécificité attribuaient, au contraire, cette formation épithéliale, soit au transport sur la surface de la plaie de quelques cellules épidermiques détachées de la périphérie, soit à la présence et à la prolifération de cellules glandulaires demeurées dans les tissus (1). L'argument n'était

(1) Cette origine épithéliale se reconnait surtout d'une façon incontestable dans les larges plaies résultant de brûlures ayant amené la destruction complète de l'épiderme et d'une partie du derme. Sur les plaies de cette nature un examen attentif à l'œil nu permet d'apercevoir, plongées dans le tissu dermique, rosé et à demi transparent, de nombreuses petites masses blanchâtres assez régulièrement disposées, autour desquelles s'organise d'abord la pellicule des cellules basilaires épidermiques. Ce sont les glandes sudoripares profondes du derme, qui constituent dans ce cas l'agent réparateur de l'épiderme cutané.

pas sans réplique, car il n'expliquait pas l'uniformité dans la formation épidermique.

C'est à CADIAT, élève de l'école de ROBIN, que revient l'honneur d'avoir démontré le mécanisme véritable de la formation épithéliale des bourgeons charnus et d'avoir ainsi réservé un des meilleurs arguments des adversaires de la spécificité cellulaire.

Dans son article *Greffes* du dictionnaire DECHAMBRE, CADIAT a fort bien établi que : 1° les cellules de la couche génératrice de l'épiderme prolifèrent d'abord seules pour former une première assise superficielle sur toute la surface des bourgeons charnus, et que si ces cellules peuvent passer inaperçues, c'est qu'elles sont encore peu différenciées et difficiles à distinguer de celles du tissu conjonctif sous-jacent; 2° que ces cellules basilaires, après avoir proliféré en surface, prolifèrent ensuite en hauteur et qu'ainsi se produit une épithélialisation uniforme des bourgeons charnus.

Ainsi se trouve expliqué non seulement le mécanisme de la formation de l'épithélium conformément à la loi de la spécificité, mais aussi celui des greffes épidermiques tentées en vue de hâter la cicatrisation des plaies étendues. Chacun sait que l'on s'est servi pour ces greffes, d'abord de petits lambeaux de peau humaine comprenant la couche cornée et celle de MALPIGHI, puis de peau de grenouille. On sait également que le premier initiateur de la méthode, REVERDIN, reconnut, dès le début, que l'opération ne réussissait que sur des bourgeons sains et luisants. Que résulte-t-il de ces diverses applications ? Parfois la peau humaine se soude à l'épithélium basilaire déjà formé et il se constitue alors un îlot de peau dont la dimension tend toujours à s'élargir. Le plus souvent, ainsi qu'on l'a observé, elle agit à la façon des autres matières employées pour la remplacer (peau de grenouille, de poulet, etc.), elle tombe plus ou moins tôt en laissant au-dessous d'elle une surface épidermique qui tranche par son aspect blanchâtre et opalin sur le rose vif du bourgeon charnu. Ces lambeaux de substance agissent ici, non par suite d'une influence mystérieuse force catabiotique (GUBLER, MATHIAS DUVAL), analogie de formation (VOGEL), force homœoplastique (DUBREUIL), action de contact

(RENAUT, article *Dermatose* du dictionnaire DECHAMBRE), mais comme de véritables couches protectrices, à l'abri desquelles l'épithélium basilaire prolifère plus rapidement que sur les autres points plus exposés d'une surface aussi délicate, aussi facile à excorier que l'est celle d'un bourgeon charnu. Très probablement aussi, l'influence de la pression atmosphérique s'exerçant à la surface, de petits lambeaux imperméables à l'air, soumis, par rapport aux tissus qu'ils recouvrent, à toutes les lois de la capillarité, n'est pas étrangère à l'action heureusement modificatrice qui s'exerce à ces endroits (1). Des lamelles de collodion riciné obtenues par étalement sur une lame de verre et coagulation dans l'eau, agiraient peut-être d'une façon aussi efficace que la peau de grenouille ou de poulet tout au moins.

En opposition à la théorie de VIRCHOW, faisant provenir toutes les néoplasies des éléments conjonctifs; celle de THIERSCH (1865), appliquant à la pathologie les lois générales de REMAK et de HIS, vient établir pour les tumeurs épithéliales le principe de la spécificité. Dans son bel ouvrage sur les cancers épithéliaux, THIERSCH soutient le premier que le tissu épithélial seul peut donner naissance à une tumeur de ce type et qu'il ne peut donner naissance à des néoplasies du type conjonctif.

La théorie de la spécificité des tumeurs a été reprise et développée en Allemagne, surtout par WALDEYER (1867 et 1872), qui, dans deux remarquables mémoires, étudia le carcinome à ce point de vue, apporta à la théorie de THIERSCH des faits nombreux, bien démontrés et eut sur l'école anatomo-pathologique allemande une influence aussi heureuse que décisive. Mais c'est aussi grâce à WALDEYER que s'est généralisée la terminologie actuellement en cours en Allemagne, terminologie certainement défectueuse aujourd'hui et qui, par son peu de précision, peut donner naissance à des confusions ou à des erreurs.

Poursuivant les idées de THIERSCH et de WALDEYER et s'efforçant de les étayer sur des faits nouveaux, un certain nombre d'auteurs admirent, après eux, la doctrine de la spécificité.

---

(1) Voir à ce sujet dans le dernier chapitre les observations relatives à l'influence de la pression sur la division cellulaire.

MM. Perewerseff (1877), Wolfberg (1873), Lancereaux (1873 et 1874), ont été les premiers à l'adopter ; aujourd'hui, la plupart de ceux mêmes qui professaient une opinion différente semblent se ranger peu à peu à une manière de voir, qui a pour elle l'apport toujours croissant de faits démonstratifs. Le perfectionnement des moyens optiques et de la technique microscopique, surtout en permettant de mieux définir la constitution cellulaire, en différenciant plus nettement les éléments embryonnaires épithéliaux, si faciles à confondre avec ceux du tissu conjonctif, a conduit les contradicteurs de la spécificité cellulaire vers une interprétation plus juste des observations sur lesquelles ils se basaient pour la nier. On peut dire avec quelque apparence de raison que la cellule dite *épithélioïde* est seule responsable de toutes les erreurs commises dans cet ordre d'idée. Parce que l'élément épithélial jeune ne possède point les caractères de l'élément adulte, on l'a méconnu partout où n'existaient point à ses côtés des éléments mieux différenciés et nettement épithéliaux. Peut-être aussi, dans certains cas, tout au moins l'intervention de la prolifération de l'élément endothélial d'origine et de fait nettement conjonctif, a-t-elle contribué à entraîner l'observateur à des conclusions erronées.

Perewerseff distingue nettement l'hypertrophie du tissu épithélial dans la formation du carcinome de l'estomac de celle du tissu conjonctif qui n'est qu'un phénomène consécutif au premier et qui peut varier selon les cas. Il reconnaît que si parfois la prolifération épithéliale peut se propager sur le terrain inflammatoire, elle peut également se faire au sein de tissus normaux en apparence. Mais toujours la phase évolutive originaire du néoplasme dérive de l'épithélium glandulaire. D'après l'auteur, qui a surtout en vue la propagation de la masse épithéliale, hors de la région glandulaire, cette masse se développerait suivant le trajet et dans l'intérieur des lymphatiques qui suivent les capillaires sanguins. Ces derniers se trouveraient ainsi peu à peu entourés de cellules carcinomateuses, atrophiés et détruits.

Le même auteur, étudiant les proliférations épithéliales du rein, arrive à des conclusions à peu près identiques.

Dans aucun cas, l'endothélium des lymphatiques ne prend part à la néoformation. Il s'atrophie au contraire et disparaît.

M. Bard pousse beaucoup plus loin encore la doctrine de la spécificité (*omnis cellula e cellulâ ejusdem naturæ*). Pour lui, non seulement tout épithéliome naît d'un épithélium, mais encore toute cellule épithéliale naît d'une cellule de même type qu'elle et l'on n'observe jamais de transformation d'un type en un autre type. C'est la spécificité cellulaire conduite à son degré le plus extrême et peut-être même au delà des limites tracées par l'observation.

M. Bard, pour asseoir les axiomes qu'il émet à ce sujet, commence par établir sa théorie de l'arbre histogénétique, d'après laquelle « il existe deux modes de prolifération cellulaire : la multiplication et le dédoublement ; le premier peut s'appliquer à toutes les cellules et a pour caractère de donner des cellules semblables entre elles et semblables à leurs cellules-mères ; le second ne peut se produire que sur des cellules complexes, c'est-à-dire renfermant en elles, en une sorte de synthèse vitale, des éléments différents susceptibles de se séparer pour suivre leur propre loi. Les cellules génératrices sont les cellules les plus complexes qui existent ; elles renferment les éléments de tous les tissus. Les cellules de l'embryon (cellules fœtales) sont des cellules complexes, transitoires, nées des dédoublements de l'ovule fécondé ; elles sont de moins en moins complexes à mesure qu'on les observe plus loin de l'ovule qui leur a donné naissance. Les cellules de l'organisme sont des cellules simples, derniers termes des dédoublements successifs des cellules complexes de l'embryon ; ces cellules simples ne sont plus susceptibles de dédoublements ultérieurs et ne peuvent plus, par leurs proliférations, que se multiplier dans leur type spécifique. On peut comparer ces dédoublements successifs aux divisions d'un arbre qui pousse ses branches et ses rameaux ; les dissociations des cellules complexes sont représentées par les divisions dichotomiques et ces cellules transitoires méritent ainsi par là le nom de cellules nodales. Les termes de cellules fœtales, nodales ou complexes sont synonymes et expriment simplement les divers caractères de ces cellules ».

Dans ses leçons sur la cellule, M. le prof. Henneguy a montré combien cette théorie s'accordait peu avec les faits d'observation tirés du règne animal aussi bien que du règne végétal ; il l'a

rapprochée des explications analogues données par HANSEMANN et d'autres auteurs pour éclairer les phénomènes incontestables de l'hérédité. Nous nous bornerons à le rappeler ici et ne voulons, au contraire, examiner les déductions tirées de la théorie de l'arbre histogénétique qu'au point de vue anatomo-pathologique.

On ne saurait nier que, dans la plupart des cas, l'observation attentive des tumeurs épithéliales en voie d'accroissement ne démontre l'unité de leur constitution. Ainsi que nous le verrons en effet dans le chapitre suivant, l'accroissement par transformation de la plupart des néoplasmes s'effectue par la prolifération d'un seul ordre d'éléments au détriment de tous les autres. Ces derniers disparaissent et sont résorbés ou atrophiés par le tissu envahisseur. Une tumeur de la peau de nature malpighienne, par exemple, comprimera et détruira les tissus des glandes sudoripares ou sébacées qui se trouveront sur son chemin sans se les approprier. Inversement le carcinome des glandes sudoripares agira de la même façon vis-à-vis des cellules de Malpighi et des glandes sébacées du voisinage. Ce sont là des faits assez faciles à observer et sur lesquels nous reviendrons bientôt plus au long. Mais pouvons-nous en conclure de ce que nous constatons sur les tumeurs pour ainsi dire adultes sur ce qui touche leur point d'origine ? Pouvons-nous affirmer avec certitude qu'une tumeur qui évolue sous la forme du tissu glandulaire ne s'est pas différenciée primitivement aux dépens d'un bourgeon de la couche basilaire de Malpighi exactement de la même façon que chez un fœtus de quatre ou cinq mois? Rien ne s'oppose *a priori* à une telle supposition et comme d'une part M. BARD ne porte à l'appui de son axiome aucune observation, comme d'autre part on connaît au contraire des faits précis — sinon dans le domaine néoplasique du moins dans le domaine de l'anatomie générale — qui plaident en faveur d'une conception moins exclusive de la spécificité cellulaire nous croyons que l'on doit accepter cette dernière comme une hypothèse vraisemblable tout en se gardant de lui donner une extension incompatible avec les faits d'observation.

La nécessité de l'existence d'un épithélium préformé au

sein des tissus où naîtra une tumeur épithéliale, la possibilité d'expliquer les exceptions à cette règle par la démonstration de sinclusions épithéliales aberrantes (Malassez 1885, Tourneux et Hermann 1887), tels sont les faits qui nous permettent de considérer comme extrêmement probable sinon comme certaine la théorie de la spécificité cellulaire au sens large du mot. Rien de semblable ne vient confirmer et étayer l'*omnis cellula e cellulâ ejusdem naturæ* de M. Bard; rien ne prouve surtout que la cause d'apparition des tumeurs ne soit justement ou bien le retour en arrière d'une cellule simple ou bien la conservation normale des propriétés de la cellule simple chez l'individu en puissance de cancer.

L'une des déductions les plus importantes qui ressort de la spécificité cellulaire, c'est que la néoplasie épithéliale ne peut s'effectuer que dans les organes qui contiennent des vestiges de ces éléments. Il ne peut rigoureusement se produire d'épithéliome dans le sein des tissus qui, comme l'os, le muscle, le cartilage, le tissu lymphatique, ne procèdent que de la prolifération du tissu conjonctif. Le carcinome primitif des ganglions lymphatiques si souvent décrit ne peut s'expliquer que par une confusion histologique ou une infection de voisinage provenant d'un foyer dont l'origine a pu être méconnue au début. Les inclusions fœtales, les débris épithéliaux ne se limitent probablement pas non plus aux seuls points où on les a constatés jusqu'à présent. Grâce à la forme souvent embryonnaire de leurs éléments, à leur petit volume, ces reliquats embryonnaires ont dû souvent échapper à l'attention d'observateurs non prévenus ou être confondus avec des éléments d'ordre différent et devenir ultérieurement le siège de proliférations néoplasiques. L'endothélium vasculaire ne peut davantage être invoqué comme élément d'origine des véritables tumeurs épithéliales développées dans les tissus normalement dépourvus de tissu épithélial, car, ainsi que nous le verrons tout à l'heure, la cellule endothéliale participe à tous les points de vue des propriétés du tissu conjonctif.

Entre les partisans de l'origine conjonctive et ceux de la spécificité cellulaire, il se trouve un certain nombre d'observateurs qui, selon l'expression de Waldeyer, professent l'éclec-

tisme. Pour ceux-là, les éléments épithéliaux concourent à former les tumeurs épithéliales, mais les cellules conjonctives peuvent aussi y participer pour une très large part et quelquefois même complètement.

Dans leur traité classique d'histologie pathologique, MM. Cornil et Ranvier (1884) ne se prononcent pas tout à fait formellement en faveur de la spécificité des tumeurs. C'est ainsi, par exemple, que pour ces auteurs « le développement des épithéliomes lobulés s'effectue aux dépens du revêtement épithélial de la peau ou des muqueuses, ou à son voisinage, aux dépens d'un tissu embryonnaire de nouvelle formation ».

Dans ses premiers travaux sur le carcinome, M. Cornil (1864 et 65) admet également la participation des éléments épithéliaux et conjonctifs au développement de ces néoplasmes ; mais plus tard, soit dans le *Traité d'histologie pathologique*, soit dans ses travaux personnels, le savant professeur lui assigne nettement une origine conjonctive.

D'après M. Cornil, en effet, « les cellules lymphatiques et les cellules plates du tissu conjonctif en s'accroissant et se multipliant forment les éléments cellulaires du carcinome, tandis que les faisceaux connectifs en constituent le stroma ». « Les alvéoles du carcinome se forment d'une manière fort simple : les cellules comprises entre les faisceaux du tissu conjonctif se multiplient, s'accumulent et forment des amas qui restent séparés les uns des autres par les faisceaux, et ceux-ci deviennent le stroma du carcinome. »

Parmi les auteurs qui soutiennent ou qui ont défendu dans leurs écrits antérieurs la théorie de l'origine mixte du cancer, Rindfleisch est un de ceux qui possèdent l'autorité la plus indiscutée ; nous n'avons pas à rappeler ici tous ceux dont les travaux inspirés par les maîtres que nous venons de nommer ont interprété et défendu leur enseignement. Nous nous contenterons de citer parmi ceux-ci MM. R. Maier (1858), Creighton, Chambard.

M. Chambard (1879-80), étudiant un cancer de la peau développé dans un molluscum congénital, arrive aussi à la conclusion que l'accroissement de ce cancer ne peut se faire que par la transformation de cellules conjonctives dans le voisinage et que la

tumeur elle-même n'a pu prendre naissance qu'aux dépens de ce tissu. Il base son opinion sur les faits que la peau recouvrant la masse néoplasique était saine et que par conséquent ce n'est pas elle qui a proliféré ; que dans le tissu étudié il n'existait pas de glandes sudoripares et qu'enfin l'on ne pouvait trouver aucun vestige de division cellulaire dans la tumeur. Ces raisons ne me semblent pas entraîner fatalement la conviction. Il existe dans la peau du dos à l'état normal de nombreuses glandes sudoripares aussi bien que des glandes sébacées. L'auteur a constaté dans la tumeur l'existence de ces dernières. Or il arrive fréquemment que, dans les épithéliomes ou les carcinomes de la peau développés aux dépens des glandes sudoripares, il soit absolument impossible de trouver une seule de ces glandes soit dans le corps, soit au-dessous de la masse néoplasique; tout au plus au pourtour de celle-ci, peut-on rencontrer quelques glomérules en voie d'hyperplasie. Pour peu que ces glandes fussent rares et disséminées dans le derme du molluscum, une ou plusieurs d'entre elles ont pu devenir le siège d'une prolifération aux dépens de laquelle s'est constituée la tumeur sans qu'il fût possible de déceler cette origine. Quant à l'absence complète de prolifération des cellules néoplasiques invoquée par M. Chambard peut-être faudrait-il l'attribuer à la technique que l'auteur a suivie, mais qu'il n'indique pas dans son mémoire. L'accroissement rapide de la tumeur dans les dernières périodes de son développement rend peu probable l'hypothèse d'une croissance par simple transformation.

M. Malassez, après avoir partagé les opinions de MM. Cornil et Ranvier, se rallie aujourd'hui à la doctrine de la spécificité, à l'édification de laquelle ses propres travaux ont d'ailleurs porté l'appui le plus solide et la démonstration la plus rigoureuse. L'épidermisation des bourgeons charnus et les tumeurs épithéliale intramaxillaires constituaient les deux principaux arguments des partisans de l'indifférence cellulaire qui pensaient trouver là des preuves indiscutables de l'évolution épithéliale du tissu conjonctif. La découverte des débris épithéliaux paradentaires a réduit à néant le dernier de ces deux arguments; le premier, ainsi que nous l'avons vu plus haut, est également à peu près abandonné aujourd'hui.

Il existe encore relativement à l'élément d'origine des tumeurs épithéliales une troisième hypothèse. Pour certains observateurs, en effet (Recklinghausen, Kœster), un grand nombre de ces tumeurs proviendraient seulement de la transformation de l'endothélium des vaisseaux sanguins et lymphatiques. C'est ainsi que, d'après Gaucher, l'épithéliome de la rate serait un endothéliome ; que, d'après Chambard, le carcinome primitif des ganglions lymphatiques reconnaîtrait la même origine. D'autre part, l'on voit dans la plupart des ouvrages classiques l'endothéliome vrai classé parmi les sarcomes (Sarcome angiolithique de Cornil et Ranvier, endothéliome de Ziegler). Bien mieux encore, tous les sarcomes auraient, d'après MM. Monod et Arthaud, une origine endothéliale.

La réalité de l'existence des endothéliomes n'est pas douteuse et les enveloppes des centres nerveux, les séreuses, en général, présentent des altérations néoplasiques dans lesquelles on peut reconnaître tous les caractères histologiques de la cellule endothéliale. Il y a donc lieu d'admettre pour ces tumeurs une semblable origine; mais doit-on en conclure qu'elles constituent des épithéliomes ? C'est ce que nous ne croyons pouvoir admettre.

Il importe, en effet, de remarquer qu'il existe, tant au point de vue embryologique qu'au point de vue histologique et histogénétique, des caractères qui font de l'élément endothélial un groupe à part plus voisin certainement du tissu conjonctif que du tissu épithélial proprement dit.

Tandis que la plupart des épithéliums de revêtement dérivent des feuillets externe et interne du blastoderme, l'endothélium est, comme le tissu conjonctif, le produit d'une différenciation du mésoderme. Tandis également que le tissu épithélial une fois formé ne produit jamais par la prolifération de ses éléments que du tissu semblable à lui, du tissu épithélial, le tissu endothélial peut toujours revenir à son point de départ embryonnaire pour évoluer dans le sens conjonctif. C'est ainsi, par exemple, que dans le cas d'organisation des thrombus, l'on voit le tissu conjonctif nouveau se constituer indifféremment soit par la prolifération des cellules

endothéliales de leur paroi, soit par celle des éléments conjonctifs de ces mêmes parois (Ziegler, p. 98).

Dans la néoformation des vaisseaux selon les conditions normales ou pathologiques, l'on voit également l'élément endothélial produire par sa multiplication du tissu conjonctif.

Tous ces faits tendraient à démontrer que le tissu endothélial est une différenciation de l'élément conjonctif qui s'organise en vue de jouer le rôle d'un tissu de revêtement, mais que là se borne le caractère commun des tissus endothéliaux et épithéliaux.

Le tissu endothélial est un véritable épithélium conjonctif et les tumeurs d'origine endothéliale n'ont rien de commun avec celles dont nous avons à faire l'histoire.

CHAPITRE VIII

Modes d'accroissement.

Point d'apparition du tissu néoplasique. — Opinion de BARD sur l'*unité* primitive de la cellule-mère du Cancer. — Sa réfutation. — Divers modes d'accroissement des néoplasmes épithéliaux. — Propagation par transformation. — Propagation par irruption. — Propagation par prolifération conjonctive préparatoire.

Nous venons de voir dans le chapitre précédent que l'on pouvait admettre comme extrêmement vraisemblable le fait que toute tumeur primitive dérive de la prolifération d'un épithélium normal en apparence. Cette prolifération néoplasique frappe-t-elle simultanément ou successivement une zone cellulaire prédestinée, s'exerce-t-elle, au contraire, tout d'abord aux dépens d'*une* seule cellule qui, par ses divisions réitérées, est appelée à produire tous les éléments du néoplasme, ainsi que l'admet M. BARD (1894)? Il me paraît bien difficile de ne pas me rallier à la première de ces deux hypothèses. Si, en effet, l'opinion de M. BARD se trouvait être l'expression de la réalité, comment la ferait-on concorder avec les faits d'observation, aussi nombreux qu'indiscutables, de la prolifération par transformation des éléments sains en éléments cancéreux? On verra tout à l'heure que ce mode de transformation est un des plus faciles à observer dans les tumeurs primitives au début et que sa constatation même est la réfutation d'une origine néoplasique unicellulaire. Si, en effet, toute tumeur épithéliale dérivait de la prolifération d'*une* cellule de l'épithélium où elle prend naissance, les éléments voisins de cette cellule-mère du cancer ne pourraient que subir l'atrophie, la destruction par dissociation ou par compression résultant de la multiplication

de celle-ci. Nous verrions les tumeurs primitives se comporter à la façon des tumeurs secondaires. Du moment, au contraire, où il nous est donné de saisir des termes de transition entre les cellules néoplasiques et les cellules normales, nous sommes obligés de reconnaître à ces dernières une part au moins *égale* à la formation initiale qu'elles contribuent à édifier. A moins de supposer à la cellule-mère du cancer un pouvoir transformateur *par induction*, ce qui serait vouloir substituer l'hypothèse pure et simple aux enseignements de l'observation.

Aussi longtemps d'ailleurs que la question de l'origine des tumeurs se dérobera à l'expérimentation, nous en serons réduits à des déductions plus ou moins rationnelles tirées de l'étude des stades néoplasiques les moins avancés que nous puissions nous procurer. Or, pour si peu avancés que soient ces stades, ils n'en constituent pas moins déjà des tumeurs pluricellulaires, tumeurs très petites si l'on veut, mais tumeurs qui ne diffèrent microscopiquement des stades plus avancés que par des caractères presque insignifiants. Plus on pénètre dans la morphologie intime de la cellule néoplasique et plus on tend à l'assimiler à une cellule normalement constituée au fond, mais seulement déviée, quant à son évolution. Les caractères macroscopiques qui nous révèlent l'apparition et l'existence de cette déviation, l'augmentation de volume, la consistance, l'inflammation en sont les phénomènes consécutifs et non concomitants. Lorsque nous les constatons, il est trop tard pour essayer de surprendre le phénomène initial dont ils ne sont que la tardive manifestation.

Mais si l'étude des modes d'accroissement des tumeurs ne nous permet point d'en saisir le mode d'origine, elle nous présente cependant beaucoup de faits susceptibles de nous éclairer sur leur nature et le mécanisme de leur évolution. C'est ainsi qu'elle nous montre la manière dont l'élément néoplasique se propage de proche en proche, en suivant les points de moindre résistance ; c'est elle qui nous dévoile l'énigme de ces différences de gravité en apparence inexplicables entre des tumeurs histologiquement identiques, c'est enfin grâce à elle que le chirurgien, non content d'extirper les parties tangibles et macroscopiquement visibles d'une tumeur,

apprend aussi à en poursuivre les ramifications invisibles le long des lymphatiques efférents d'une région.

Toute tumeur en voie d'accroissement présente une prolifération cellulaire, dont l'intensité est en raison directe de la rapidité de son évolution. La tumeur s'accroît donc surtout par l'augmentation du volume de sa propre masse, mais c'est là un phénomène secondaire qui doit toujours être précédé d'un autre phénomène antérieur préparatoire, à savoir la transformation d'un de ses éléments normaux en éléments néoplasiques. Il arrive souvent que ce processus initial de transformation, localisé à un département cellulaire extrêmement restreint, s'arrête de très bonne heure pour ne plus reparaître, mais il peut se faire également que l'on assiste dans une même tumeur à un accroissement de sa masse par prolifération cellulaire et à une extension de son territoire par transformation continue. Dans ce dernier cas, l'on peut admettre que le département cellulaire où s'effectue la déviation néoplasique présente des limites assez larges pour que celle-ci continue à se manifester de la même manière qu'elle l'avait fait au début. Quoi qu'il en soit, nous n'avons point à envisager ici ce processus au point de vue de son rôle initial; nous en constatons la présence au cours du développement des tumeurs et le considérons comme un mode d'accroissement, auquel nous appliquons le nom de *propagation par transformation*.

Par opposition à la propagation par transformation, nous nommerons *propagation par irruption* le processus d'accroissement résultant de la prolifération des cellules propres au néoplasme. Ces éléments refoulent les éléments sains sans les transformer; ils les détruisent en les comprimant, en les atrophiant et agissent vis-à-vis d'eux comme de véritables parasites.

Il arrive très souvent que la propagation par irruption soit précédée d'un autre phénomène dû à l'intervention des éléments mobiles du tissu conjonctif voisin de la tumeur. Ces éléments détruisent les éléments sains et contribuent à l'édification d'une zone inflammatoire dans laquelle pénètrent plus tard les éléments néoplasiques. Nous distinguerons ce mode d'accroissement comme une variété du précédent, sous le nom de *propagation par prolifération conjonctive préparatoire*.

On admet enfin un quatrième mode d'accroissement qui serait dû à la migration active des éléments néoplasiques au sein des tissus normaux. Disons de suite que cette *propagation par migration* n'est qu'une simple hypothèse et n'a pour elle aucun fait d'observation directe.

Ainsi que je le disais tout à l'heure, ces divers modes d'accroissement ne sont point exclusivement propres à telle ou telle sorte de tumeur. On peut en constater simultanément la présence dans des régions parfois très voisines les unes des autres; mais pour la commodité de notre description, nous les envisagerons séparément.

Propagation par transformation. — La plupart des observateurs s'accordent à reconnaître la réalité de l'accroissement des tumeurs par transformation de voisinage. Je ne parle point ici, bien entendu, des partisans de l'origine conjonctive et de ceux de l'indifférence cellulaire, pour qui ce processus s'étendait à tous les éléments d'une région indistinctement; mais parmi ceux-là même, on trouve des observations indiscutables de transformations d'éléments épithéliaux en éléments néoplasiques. Quelques auteurs cependant, tels que Thiersch et Billroth, pensent que la prolifération cellulaire seule des éléments constitutifs du néoplasme, en assure l'accroissement. Nous avons vu que la même opinion se trouve implicitement défendue par M. Bard lorsqu'il soutient que tout néoplasme dérive de la prolifération d'*une seule* cellule initiale.

Ce mode de propagation est, sinon le plus fréquent, du moins celui qui s'observe le plus aisément. Il a donc été admis par presque tous les observateurs et même par ceux qui assignent aux cellules du tissu conjonctif un rôle égal à celui des cellules épithéliales dans la néoformation épithéliomateuse.

Dès ses premiers travaux, M. le professeur Cornil (1865) décrit toutes les phases de transformation des tubes glandulaires normaux de la muqueuse stomacale en masses néoplasiques. Dans un cas de cancer de l'estomac, il reconnaît l'existence autour de la tumeur de papilles entre lesquelles se trouvent des glandes en tube en voie d'hyperplasie. A mesure qu'on se rapproche du centre de la tumeur, les papilles se pressent de plus en plus les unes contre les autres et se soudent, fermant ainsi la voie

d'excrétion normale aux produits glandulaires et occasionnant soit la dilatation kystique des culs-de-sac, soit la rétention dans leur intérieur des éléments épithéliaux hyperplasiés.

Dans leur Traité d'*histologie pathologique,* MM. Cornil et Ranvier décrivent les transformations de l'épithélium des glandes sébacées et sudoripares, des follicules pileux en lobules d'épithéliome lobulé. Ils admettent également le processus de

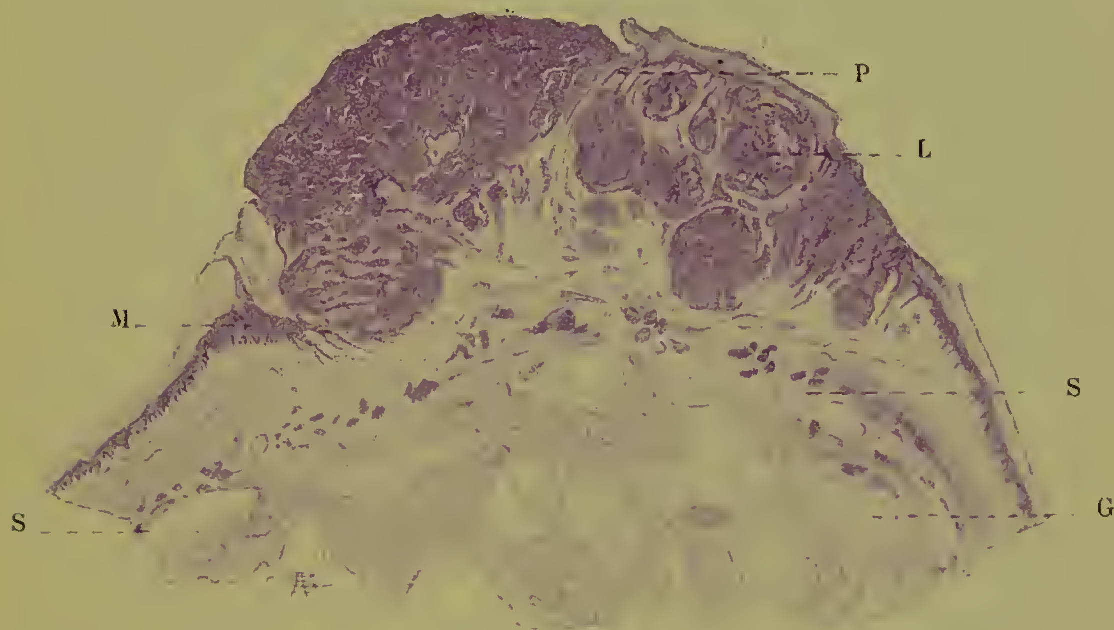


Fig. 38.

Vue d'ensemble d'un carcinome malpighien embryonnaire de la plante du pied (n° 121. C. L). M, couche de Malpighi en voie d'épaississement; L, lobule du carcinome; P, papille de la couche basilaire en voie de prolifération vers la profondeur; SS, couche des glandes sudoripares; G, lobules de graisse. Gross., 6/1.

la propagation par transformation et prolifération de la couche de Malpighi. Traitant de l'origine de l'épithéliome tubulé, ils lui assignent dans la peau une origine sudoripare. Nous verrons plus loin que, si très souvent, en effet, cette forme d'épithéliome dermoïde reconnaît pour origine une néoformation de l'épithélium des sudoripares, maintes fois aussi elle peut être le résultat de la prolifération de la couche basilaire de l'épiderme à l'état embryonnaire.

Étudiant les épithéliomes de la mamelle, Hermann et Lesur (1885), après avoir établi l'origine épithéliale de toutes ces

tumeurs, admettent que les premiers stades de leur évolution s'effectuent d'abord dans l'intérieur des acinis, puisque l'épithélium, rompant la paroi propre de ces acinis, prolifère dans le stroma, suivant les points de moindre résistance. Ces auteurs établissent deux périodes dans le développement des tumeurs glandulaires du sein. Dans la première, il y a hypergenèse des cellules dans les acinis glandulaires ; dans la seconde, disparition de la paroi propre, formations épithéliales hétérotopiques. Selon que ces formations hétérotopiques présentent l'aspect de tubes ramifiés terminés par des masses arrondies, de cylindres ou de tractus, elles prennent le nom de forme acineuse, tubulée et diffuse. Cette succession chronologique n'a, comme le reconnaissent eux-mêmes Hermann et Lesur, qu'un caractère schématique, telle tumeur appartenant à l'un des derniers termes de la série pouvant progresser par prolifération de ses éléments propres, sans que pour cela les acinis périphériques présentent les stades antérieurs et successifs d'évolution épithéliomateuse.

MM. Hermann et Lesur admettent toutefois la possibilité de la transformation successive d'acinis sains en acinis malades au voisinage de la tumeur, et quant à la topographie, au lieu d'origine des lésions, ils croient que « celles-ci peuvent occuper primitivement un nombre plus ou moins considérable d'acinis ; tantôt elles sont limitées à quelques lobules voisins ou à un lobe, tantôt elles sont disséminées dans toute la mamelle. Enfin, les parties primitivement affectées peuvent l'être toutes en même temps et en quelque sorte d'emblée ; *mais le plus souvent, des acinis, demeurés sains jusque-là, sont pris successivement et à des intervalles très variables* ».

M. Desfosses (p. 385), dès 1881, avait remarqué et mentionné, à propos des tumeurs du sein également, que la zone d'accroissement par transformation est parfaitement limitée. « Cette localisation de la lésion première en un seul point constitue une particularité des plus curieuses, et il serait fort intéressant d'en déterminer la loi, de rechercher si les colonnes interpapillaires du réseau de Malpighi ou les lobules mammaires, primitivement atteints, appartiennent à un même petit territoire vasculaire ou nerveux, par exemple. »

La propagation par transformation peut-elle s'effectuer dans

les tumeurs aux dépens de tous les tissus épithéliaux d'une région, quelle que soit leur nature? En d'autres termes, au pourtour d'un épithéliome de la peau, par exemple, voit-on successivement la couche de Malpighi, les glandes sébacées et sudoripares subir la néoformation pathologique? Les observations que j'ai pu faire sur ce point me portent à penser que c'est le contraire qui a lieu le plus souvent et qu'une tumeur d'origine malpighienne ne se propage que par transformation du tissu malpighien voisin et par irruption aux dépens des glandes. Une tumeur d'origine sudoripare, au contraire, pourra procéder par irruption vis-à-vis de l'épiderme cutané qui la recouvre et vis-à-vis des glandes sébacées qu'elle englobe.

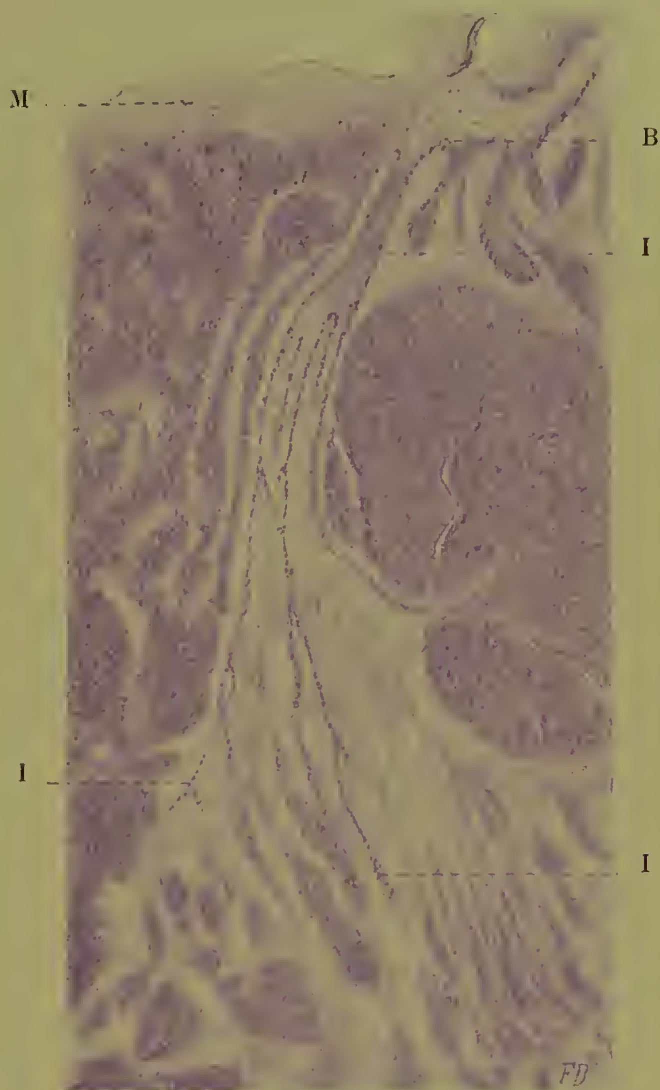


Fig. 39.

Portion plus grossie (100/1) de la figure précédente au niveau du point P. M, couche de Malpighi; B, couche basilaire; I, bourgeons de cette couche proliférant pour s'enfoncer dans le derme et former de nouvelles masses néoplasiques.

Dans le cas n° 121, par exemple, où il s'agit d'un carcinome embryonnaire malpighien de la plante du pied (*fig.* 38), nous pouvons assez facilement vérifier l'origine de la masse néoplasique et son mode d'accroissement. La peau dans cette région se trouve complètement dépourvue de glandes sébacées. On se trouve

donc en présence de deux hypothèses : ou la tumeur a pris naissance par prolifération de la couche de Malpighi, ou elle reconnaît pour origine les sudoripares. Or, sur une coupe verticale de la tumeur intéressant sa surface, ses bords et les tissus sains qui la limitent dans sa profondeur, on peut voir que le plan de la peau qui contient la couche des sudoripares est à peu près normal. Ces glandes n'ont subi aucune altération ni dans leurs dimensions, ni dans leur disposition, ni dans leur forme. La masse néoplasique les surplombe et constitue seule la saillie que l'on remarque au-dessus des téguments; on pourrait, toutefois, se demander si des sudoripares plus superficiels n'auraient pu être le siège de la prolifération. Mais si l'on suit attentivement la couche basilaire de l'épiderme qui recouvre encore une partie de la tumeur l'on voit qu'en certains points (*fig.* 39) cette couche basilaire envoie dans le stroma sous-jacent des prolongements claviformes extrêmement allongés, parfois très ténus qui prolifèrent dans le tissu conjonctif pour y constituer autant de petites masses néoplasiques qui viennent accroître le volume total de la tumeur. Sur les bords de celle-ci on peut voir également la couche de Malpighi s'épaissir et envoyer des prolongements vers la profondeur. On saisit donc sur le fait, sinon l'origine même du néoplasme, du moins son mode d'accroissement, et il est permis de supposer que les phénomènes que l'on constate alors se sont produits de la même façon au début; que, par conséquent, cet épithéliome de la plante du pied est le résultat de la prolifération embryonnaire de la couche basilaire de l'épiderme. Cette prolifération, chez le fœtus, aboutit normalement à la formation de tubes glandulaires ou de follicules pileux; sous sa forme pathologique elle demeure stationnaire, fixée, pour ainsi dire, à son premier stade et continue à proliférer indéfiniment à ce stade.

Nous pouvons dans la peau trouver un mode de propagation également par transformation s'effectuant, au contraire, uniquement aux dépens des glandes sudoripares. Tel est le cas n° 192. Il s'agit d'un épithéliome de la joue tout à fait au début, et voisin d'une tumeur de même nature plus âgée. Ces deux tumeurs se complètent l'une par l'autre, et la plus jeune représente de la

façon la plus nette les phases initiales de son aînée. On trouvera plus loin la description de celle-ci. Pour le moment, nous n'avons à nous occuper que de la première (*fig.* 40). Sur la coupe verticale totale, nous voyons une saillie très légère due à la présence sous l'épiderme, encore presque intact, de petits lobules épithéliaux pleins, très réguliers, nettement circon-

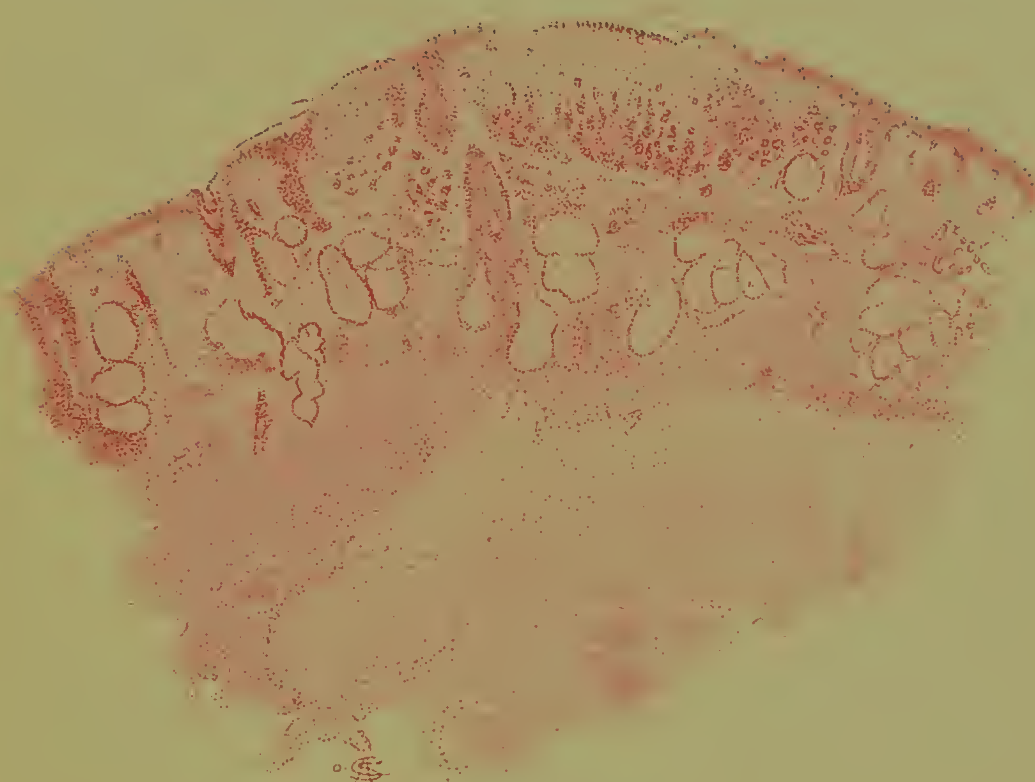


Fig. 40.

Épithéliome de la peau de la joue au début du développement. Coupe totale de la tumeur. Au sommet de la coupe seulement se trouvent des lobules épithéliomateux en voie d'accroissement. Les bords laissent voir des glandes sudoripares et sébacées normales. Gross., 40/1.

scrits. Ces lobules siègent dans le tissu conjonctif du derme, entre les follicules pileux et les glandes sébacées, qu'ils ont encore respectés pour la plupart. Leur origine, déjà facilement présumable par leur forme et leur facies, se démontre par une étude plus complète des bords de la tumeur. Là, en effet, on peut voir des glomérules sudoripares en voie de prolifération néoplasique (*fig.* 41), et l'on peut suivre toutes les phases de transition entre ces lobules et les lobules épithéliaux du centre

de la tumeur. Fait plus intéressant encore, un de ces lobules a déjà envahi une glande sébacée, mais il ne l'a pas transformée ; il dissocie et atrophie les cellules qui la composent, nous fournissant ainsi un exemple de propagation par irruption concordant avec la propagation par transformation. La couche de MALPIGHI elle-même est déjà le siège, en certains points, d'une prolifération conjonctive intense d'une migration de cellules lympathiques qui tendent à détruire et à préparer l'extension du néoplasme glandulaire en même temps que son ulcération.

Nous trouvons encore un exemple analogue dans les acinis de la glande parotide au voisinage d'un carcinome. Là également, le revêtement glandulaire normal s'épaissit par suite de la prolifération de son épithélium pour former une couche de plus en plus épaisse d'où dérivera finalement un alvéole carcinomateux.

Il serait facile de multiplier les exemples de propagation des tumeurs par transformation, mais les deux cas qui précèdent sont suffisants pour montrer la réalité de ce mode d'accroissement et le parti qu'on peut tirer de son étude pour éclairer le point d'origine d'une tumeur.

Presque toujours, l'élément constitutif de la tumeur est le seul qui prédomine, se transforme et s'accroisse, occasionnant ainsi par ce seul fait l'atrophie des éléments, épithéliaux et autres, de nature différente de la sienne.

Il importe de faire remarquer aussi que la propagation par transformation est l'apanage exclusif des tumeurs primitives et que jamais on ne la constate dans les métastases, dans les infarctus secondaires et accidentels dus au transport des éléments morbides au milieu d'un tissu sain.

Dans les tumeurs qui subissent ce mode de prolifération, l'élément conjonctif subit également une hyperplasie dont le résultat est la production du stroma. Cette hyperplasie est d'autant plus active que l'accroissement épithélial est plus rapide ; elle se manifeste surtout par la présence de cellules migratrices ou cellules conjonctives embryonnaires dans le stroma.

Propagation par irruption. — Au moyen de la propagation par

irruption, la masse néoplasique, croissant par les multiplications de ses propres éléments, s'infiltre dans les tissus environnants et les détruit par atrophie, ou bien elle les refoule simplement en produisant autour d'elle une zone atrophique plus ou moins large. Nous avons vu dans l'examen du cas n° 192 un exemple de ce genre d'un lobule épithélial d'origine sudoripare dissociant une glande sébacée (*fig.* 43). Les cellules de l'épithéliome s'insi-

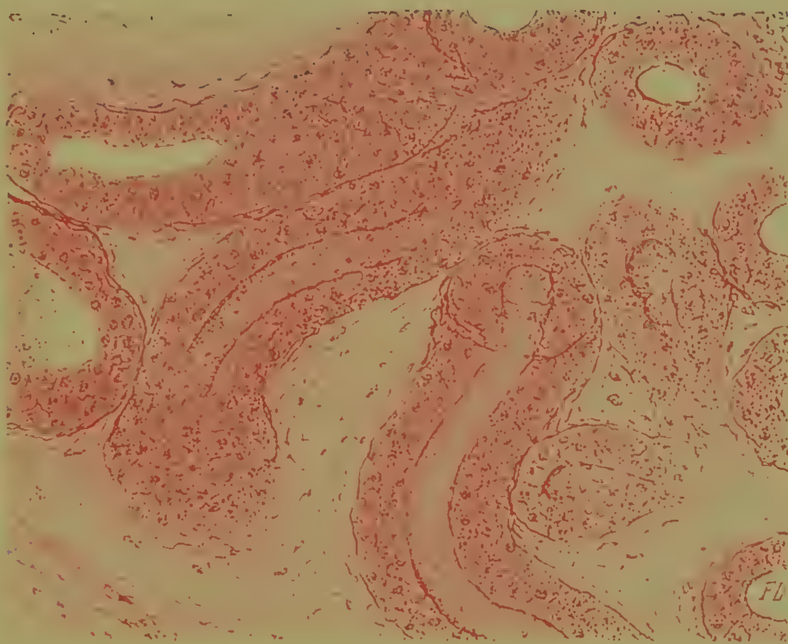


Fig. 41.

Tubes épithéliaux de la tumeur précédente (n° 192. C. L) en voie d'hyperplasie. Gross., 250/1.

nuent entre celles de la glande et les séparent les unes des autres. En même temps, elles entourent le lobule glandulaire tout entier et l'enveloppent de telle sorte qu'on ne peut l'apercevoir que par transparence à travers les parois de la masse néoplasique envahissante. Presque toujours le premier mode d'accroissement est accompagné ou suivi de l'un des autres. Dans les tumeurs épithéliales de la muqueuse linguale, la propagation prend souvent au plus haut degré le caractère d'irruption. Comme elle a lieu autant en profondeur qu'en surface, qu'elle ne trouve sur son chemin aucun élément épithélial à transformer, que, de plus, la disposition même des fibres musculaires de la langue

facilite sa marche, il en résulte souvent la formation d'un vrai réticulum épithélial dont les mailles comprennent entre elles les faisceaux musculaires. Ceux-ci s'atrophient et sont remplacés par des travées conjonctives résultant de la prolifération et de l'organisation des cellules migratrices.

Le cas n° 197, portant sur un carcinome diffus de la langue, est très favorable à l'étude de ce genre de propagation. Vers les régions les moins envahies, on voit les faisceaux musculaires à peu près normaux entourés d'une gaine, d'abord peu épaisse, de cellules épithéliales cheminant de proche en proche dans le tissu

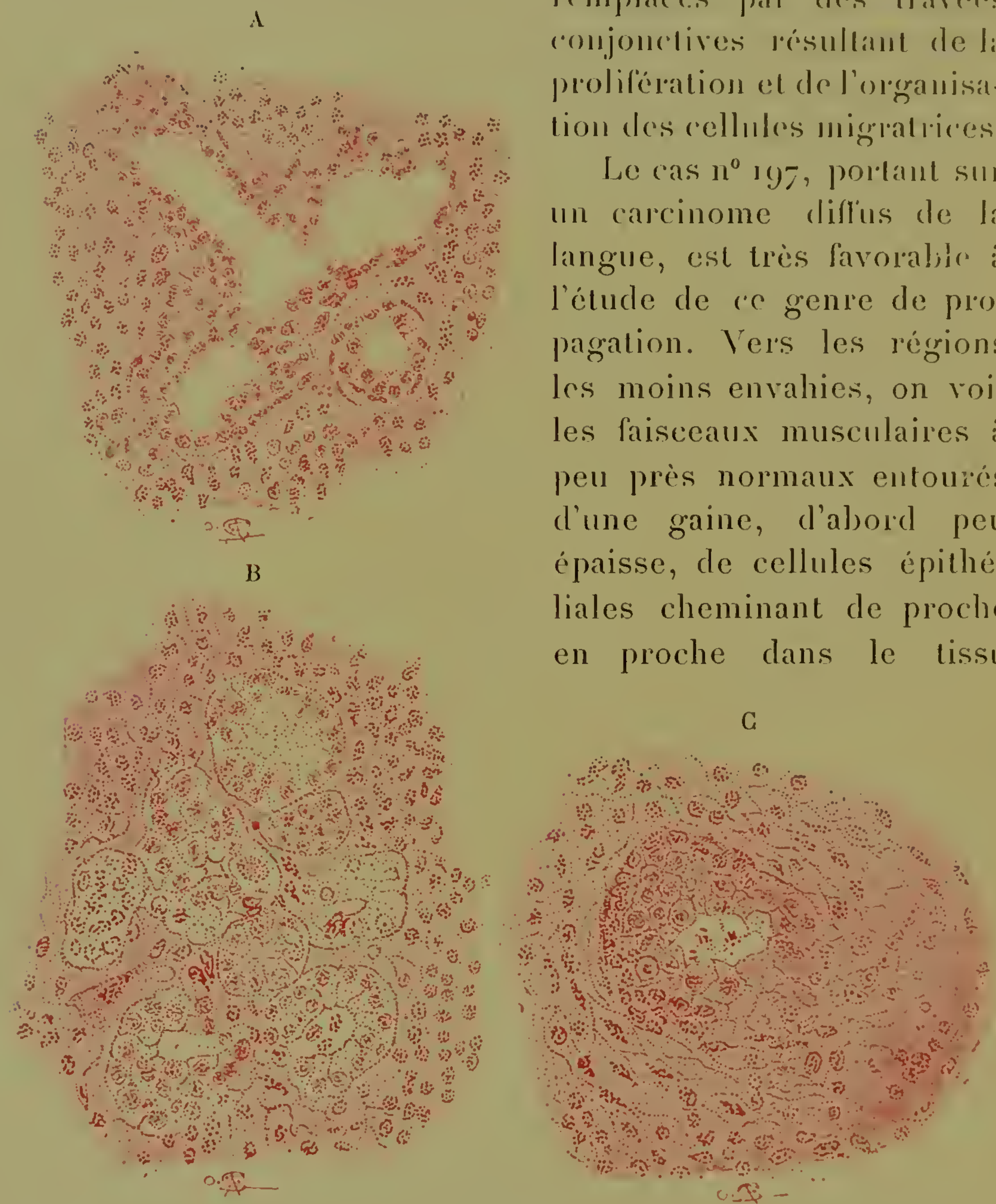


FIG. 42.
Trois stades de transformation des lobules glandulaires de la gl. parotide en alvéoles de carcinome.

conjonctif. A mesure qu'on se rapproche de la surface, le diamètre des fibres qui constituent ces faisceaux diminue, les intervalles qui les séparent s'accroissent proportionnellement

d'autant ; le faisceau se trouve de la sorte ouvert à l'irruption des cellules épithéliales qui le dissocient, l'étreignent et le réduisent bientôt à l'état de travée conjonctive.

La propagation par irruption poussée à ce point de complexité pourrait recevoir le nom de propagation par infiltration. J'en ai observé un exemple très frappant dans l'examen du cas n° 61,

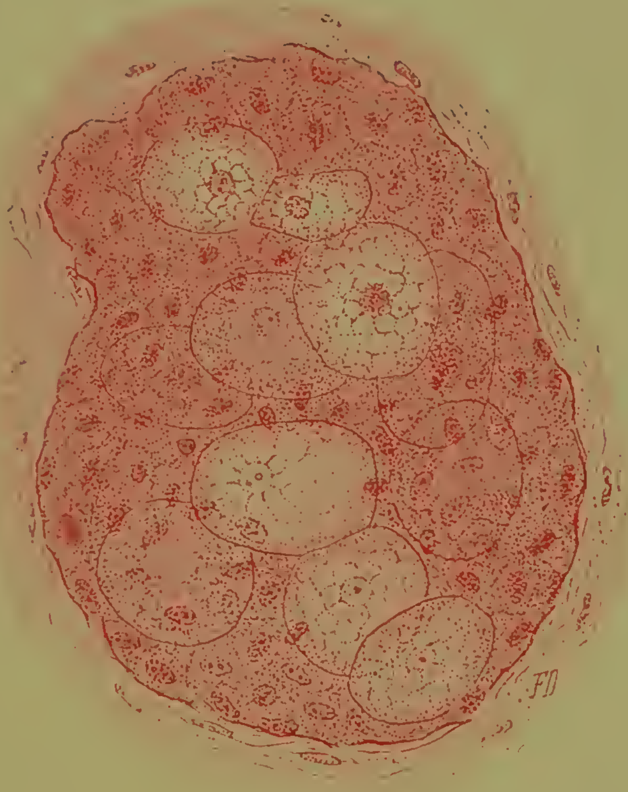


Fig. 43.

Glande sébacée envahie par un lobule d'épithéliome sudoripare. Les cellules sébacées sont dissociées et en voie d'atrophie (n° 192. C. L). Gross., 250/1.

où il s'agissait d'un carcinome annulaire de revêtement de l'œsophage. La prolifération épithéliale s'effectuait dans le tissu musculaire de l'organe exactement sous la même forme que dans le cas précité, et la masse totale de la tumeur se trouvait constituée en réalité par un réseau intermusculaire de cellules épithéliales comprenant dans ses mailles des fibres musculaires diversement atrophiées.

Lorsqu'une ou plusieurs cellules détachées de la masse

néoplasique sont emportées par les voies vasculaires et vont se fixer dans un point éloigné de leur lieu d'origine pour y proliférer, lorsque, en un mot, il y a métastase l'on observe presque toujours la propagation par irruption. Tantôt alors celle-ci détermine autour du noyau secondaire une zone atrophique plus ou moins épaisse, tantôt il se produit dans le tissu sain de l'organe une véritable infiltration de cellules épithéliales, mais, dans tous les cas, les éléments de la tumeur primitive seuls contribuent à constituer la tumeur secondaire (Voy. le chapitre relatif à la généralisation).

La propagation par irruption des tumeurs épithéliales dans les muscles présente des phénomènes intéressants qui ont été étudiés par Wolkman (1870), Cristiani (1887) et d'autres auteurs. Tantôt les fibres musculaires se laissent simplement englober par les cellules néoplasiques qui en déterminent peu à peu l'atrophie ; tantôt elles sont le siège d'une réaction plus ou moins intense qui se traduit par la multiplication des noyaux du sarcolemme. D'autres fois enfin les cellules épithéliales refoulent celui-ci, le détruisent en certains points de la fibre musculaire et pénètrent à l'intérieur de celle-ci (Cristiani, *fig.* 10 de sa planche). Là, elles prolifèrent activement et il peut alors arriver qu'un faisceau musculaire ainsi envahi par des cellules néoplasiques soit détruit tout en conservant sa forme primitive. Les cellules épithéliales se sont substituées à la substance contractile et se sont pour ainsi dire moulées dans leur sarcolemme. L'action corrodante des cellules du carcinome a été surtout bien étudiée par Volkmann sur les fibres du muscle grand pectoral, envahi par un carcinome du sein. Cet auteur a figuré un certain nombre de fibres altérées, débarrassées de leurs éléments parasitaires et présentant un aspect déchiqueté, comparable à celui que pourrait présenter une feuille rongée par des chenilles. Les cellules carcinomateuses semblent s'enfoncer dans la substance contractile et s'y creuser des nids comme le feraient des grains de plomb chauffés dans un cylindre de cire.

Propagation par prolifération conjonctive préparatoire. — C'est à Waldeyer (1872) que l'on doit la connaissance de ce mode d'accroissement. Vu son importance et l'intérêt qui s'attache à son étude, il mérite une place à part, bien qu'en réalité ce ne

soit qu'une forme particulière et compliquée du mode précédent. Ici, en effet, l'envahissement épithélial est précédé d'un

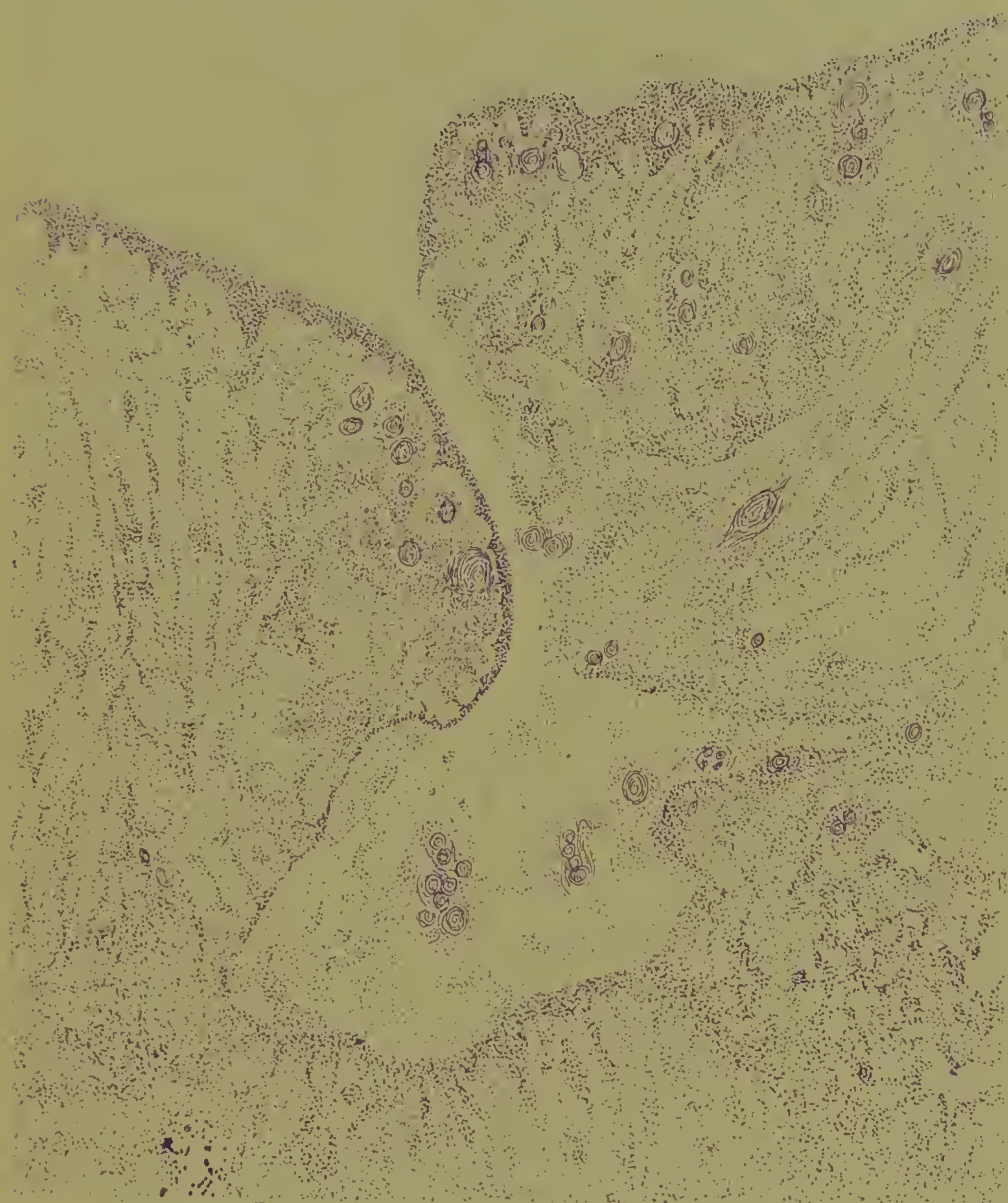


Fig. 44.

Carcinome diffus de la langue. Coupe au niveau du sillon médian d'ulcération (n° 197. C. L). Gross., 16/1.

travail de destruction effectué par les cellules migratrices autour du tissu morbide et aux dépens des tissus sains que celui-ci s'apprête à envahir. C'est principalement dans les

tumeurs épithéliales glandulaires que Waldeyer a constaté la prolifération conjonctive préparatoire qui manque souvent au contraire dans la propagation des tumeurs de la peau.

La constatation du rôle des cellules migratrices par Waldeyer, etc., après lui vérifiée et étudiée par un très grand nombre d'auteurs qui ont étendu ces observations à plusieurs ordres de tumeurs. C'est ainsi que Cristiani a étudié le processus d'envahissement des tumeurs épithéliales dans le tissu musculaire, Hermann et Lesur, Desfosses dans les tumeurs épithéliales du sein, etc.

La propagation par prolifération conjonctive préparatoire semble être due à la réaction de l'organisme contre l'envahissement du néoplasme, mais alors dans ce cas les partisans du rôle protecteur des cellules migratrices et de leur bienfaisante intervention doivent non seulement constater ici leur défaite, mais pourrait-on ajouter leur défection. En effet, venues sur le terrain de la lutte pour combattre l'ennemi néoplasique, non seulement elles ne tentent aucun mouvement contre lui, mais, attaquant et détruisant les éléments de défense qui s'opposaient à sa marche en avant, elles se substituent à eux et constituent une avant-garde dont la mission est de faciliter les progrès croissants des cellules néoplasiques dans une région affaiblie et ravagée.

Quoi qu'il en soit, voici en quoi consiste le processus. Sur les limites du tissu épithélial néoplasique, on voit s'accumuler un nombre plus ou moins grand de cellules migratrices facilement reconnaissables à leurs noyaux multiples et à la petitesse relative du volume de leur corps cellulaire. Ces cellules forment par leur accumulation aux points où elles se réunissent de préférence des zones facilement reconnaissables sur les coupes par leur teinte plus foncée. Cette différence d'intensité est due à ce que, dans ces éléments, la substance chromatique ou nucléaire occupe presque tout le corps de la cellule. Les éléments qui se réunissent ainsi dans le stroma conjonctif périnéoplasique englobent parmi eux non seulement les éléments fixes du tissu conjonctif primitif, mais encore tous les éléments sains de la région; les glandes sudoripares et sébacées, les faisceaux musculaires dans les tumeurs dermi-

ques, les acinis restés sains dans les tumeurs glandulaires, les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les nerfs dans tous les cas. Tantôt alors ils exercent sur ces éléments une simple action d'atrophie et en déterminent la régression et la disparition, tantôt, au contraire, ceux-ci réagissent plus ou moins et sont le

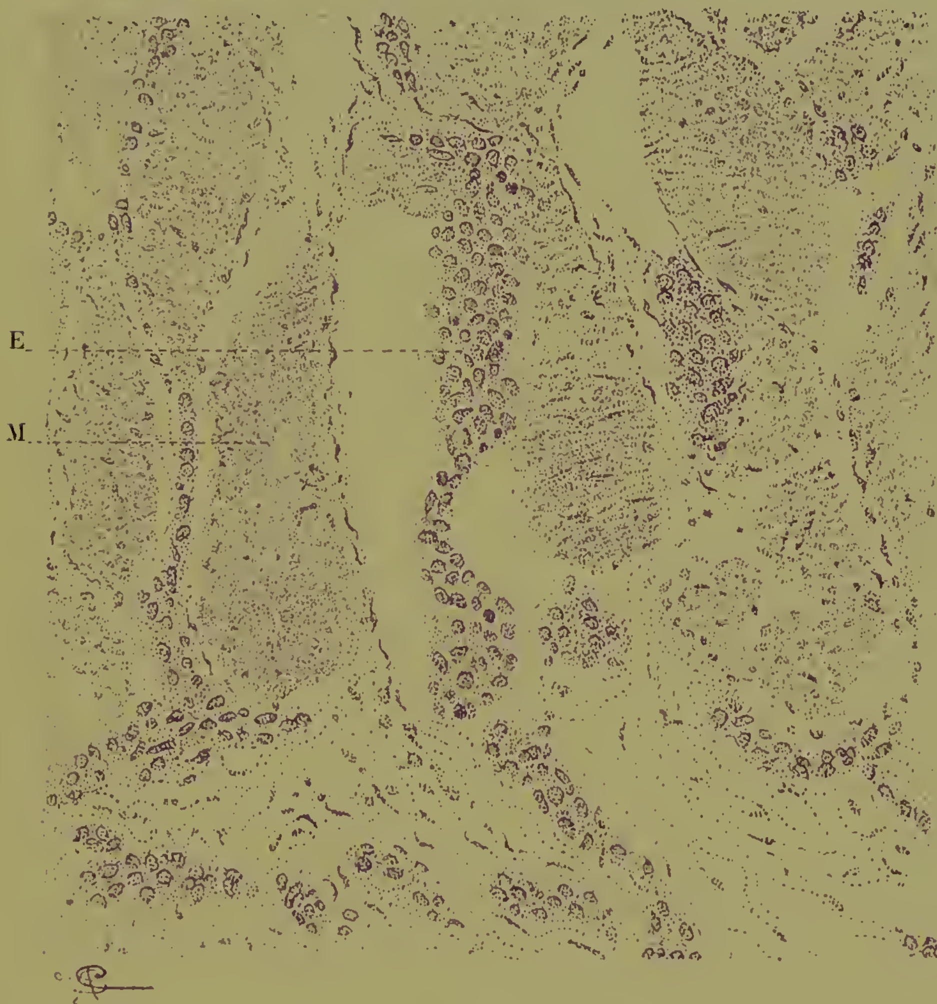


Fig. 45.

Carcinome de l'œsophage (n° 61. C. L). Infiltration diffuse du tissu néoplasique E au milieu des faisceaux musculaires M. Gross., 150/1.

siège de phénomènes hyperplasiques secondaires (myosite, névrite, artérite) et plus ou moins temporaires.

Ces lésions, qui ont été l'objet de recherches spéciales de MM. Quenu et Mayor (1881) en ce qui concerne les artères, de MM. Francotte et de Rechter (1892) pour les nerfs, consistent

d'une manière générale en un épaississement considérable des tuniques conjonctives ou élastiques, d'où résulte la production soit d'une artérite oblitérante des vaisseaux soit d'une sclérose également atrophiante des nerfs avec la disparition graduelle et complète des éléments nerveux.

Waldeyer admet alors que les cellules migratrices qui ont pris la place des éléments atrophiés s'organisent en un tissu conjonctif à cellules fixes de nouvelle formation, destiné à constituer d'une part la zone d'envahissement, d'autre part le stroma de la tumeur.

CHAPITRE IX

Récidives. — Greffe. — Généralisation.

Distinction entre la récidive et la répullulation. — Diverses sortes de greffes cancéreuses. — Tentatives d'inoculation d'animaux à animaux d'espèces différentes, — d'animaux à animaux de même espèce. — Relation entre les résultats de l'inoculation expérimentale et les faits de contagion du cancer. — Les métastases ne sont que des auto-inoculations.

La connaissance du mode de formation des récidives et des métastases cancéreuses s'est accrue dans ces dernières années, grâce à toute une série de faits instructifs concernant la greffe expérimentale des néoplasmes. Depuis longtemps déjà, à la suite d'expériences tentées en vue d'inoculer le cancer, expériences d'ailleurs assez peu précises et souvent contradictoires, à la suite également d'observations très nettes d'inoculation accidentelle, l'on tendait à admettre la possibilité d'un transport à distance de l'élément cancéreux. La question, reprise tout récemment par plusieurs observateurs, semble aujourd'hui définitivement résolue dans le sens positif, et l'on peut considérer dès maintenant comme justifiée par les faits l'hypothèse de l'inoculabilité *possible* du cancer. La vérification de cette hypothèse nous permet de réunir dans un même chapitre des phénomènes en apparence fort divers, tels que les récidives sur place, les greffes accidentelles et expérimentales ainsi que les formations métastatiques, si fréquemment constatées au cours de ces affections. Ces trois ordres de phénomènes résultent, en effet, d'une propriété particulière du tissu néoplasique, celle de pouvoir proliférer indéfiniment sur place ou à distance, en

gardant toujours ses caractères primitifs d'organisation. Leur étude simultanée ne peut que nous éclairer sur leur véritable nature et nous faciliter la compréhension de leur commune origine.

Récidives. — L'on peut distinguer deux sortes de récidives dans le cancer. La première survient peu de temps après l'ablation de la tumeur et sur le champ opératoire, c'est la *Répullulation ;* la seconde peut se produire plusieurs années après la plus heureuse intervention chirurgicale, soit au lieu même, soit à un endroit très éloigné du siège de la première opération, c'est la *Récidive proprement dite.*

Lorsqu'une tumeur épithéliale opérée continue à se former par répullulation, cet accident peut recevoir trois explications différentes : ou bien l'ablation des éléments néoplasiques a été incomplète, et ceux qui restent dans la plaie continuent à croître pour former une nouvelle masse néoplasique ; ou bien la zone de prolifération par transformation sortait plus ou moins des limites du champ opératoire, et la tumeur se reforme aux dépens d'éléments sains en apparence, mais encore en puissance de cancer; ou bien enfin des fragments de la masse néoplasique primitive sont tombés dans la plaie opératoire et se sont greffés au milieu des tissus sains. Dans les trois cas, il s'agit en somme d'un développement discontinu de la tumeur primitive.

Bien différente est la récidive proprement dite, soit sur place, soit à distance. Son apparition est tout aussi difficile à expliquer que celle de la tumeur primitive et provient vraisemblablement de la même cause encore inconnue. La récidive éloignée peut être considérée comme un second cancer primitif se développant sur l'individu pour les mêmes raisons qui ont déterminé chez lui l'apparition du premier.

La répullulation et la récidive se rattachent d'ailleurs l'une à l'autre, par des liens très étroits. Il est, par exemple, souvent impossible de décider si une tumeur qui se reforme après extirpation dérive de la transformation des éléments normaux de la région opérée ou de la prolifération d'éléments néoplasiques ayant survécu à l'opération. Il y a là une question de nuance, facile à trancher dans le sens de la répullulation si la

reformation suit de près l'opération ; dans le sens de la récidive proprement dite, si elle n'a lieu que plusieurs années après, mais la limite entre les deux ordres de phénomènes demeure indécise lorsque la période de rémission post-opératoire oscille dans des limites de temps à la fois trop larges pour affirmer la première hypothèse, et trop étroites pour étayer la seconde. Les expériences de MORAU (1891-94), dont nous parlerons tout à l'heure, permettent d'ailleurs de conclure que la prolifération des éléments néoplasiques introduits dans l'organisme ne suit pas, dès le début, une marche aussi rapide que celle de la tumeur d'où ils dérivent. MORAU a vu, en effet, que les souris inoculées au moyen de cellules cancéreuses vivantes ne présentaient de néoplasmes expérimentaux appréciables au toucher que trois mois après l'inoculation. C'est là un point encore obscur que viendront peut-être éclaircir des études complémentaires sur la greffe expérimentale des tumeurs.

La répullulation a lieu généralement très peu de mois après la première ablation ; lorsque après un laps de temps assez long, il n'est survenu aucun accident local, le chirurgien considère avec raison le malade comme guéri, en ce sens que vraisemblablement il n'a laissé dans sa plaie opératoire aucun reliquat néoplasique. C'est alors que peut intervenir dans un avenir plus ou moins lointain une nouvelle formation néoplasique souvent très éloignée du siège de la première. Cette récidive proprement dite s'expliquerait difficilement par une métastase localisée en un seul point et demeurée inactive durant plusieurs années, et il me paraît plus légitime d'admettre alors la production d'une seconde tumeur primitive évoluant sous l'influence de la même cause que la première, de la même diathèse si l'on veut.

Tout ce que nous avons dit au sujet de l'histogenèse des tumeurs épithéliales s'applique par conséquent aux récidives et nous n'y reviendrons pas ici. En ce qui a trait à la répullulation, ses divers processus s'expliquent assez aisément pour qu'il ne soit pas nécessaire d'y insister longuement. La répullulation par développement d'un reliquat néoplasique post-opératoire se conçoit sans effort ; la répullulation par continuité de la zone de transformation est une hypothèse, qui a pour

s'étayer les faits nombreux que j'ai exposés dans le chapitre précédent dans le paragraphe relatif à la prolifération des tumeurs par transformation. La répullulation par la greffe accidentelle enfin trouvera naturellement son éclaircissement dans les lignes qui vont suivre.

Greffes. — L'histoire des tentatives faites en vue de démontrer l'inoculabilité du cancer remonte à des origines fort reculées ; nous n'entreprendrons point cependant d'en retracer les phases, car elles n'ont qu'un intérêt purement rétrospectif. La démonstration histologique de l'inoculabilité ne pouvant s'effectuer avec quelque précision qu'avec l'aide du microscope, l'on ne saurait considérer comme valables les faits apportés en sa faveur à une époque où cet instrument avait à peine droit de cité dans la science. La même réserve s'impose au sujet de toutes les expériences effectuées durant la période où l'on distinguait mal les néoplasies cancéreuses des diverses affections confondues avec elles sous le terme générique de tumeurs. Enfin, même dans la période moderne, combien d'expérimentateurs avaient la notion ou le souci des précautions antiseptiques, sans lesquelles cependant les réactions inflammatoires annulent et faussent les résultats de toute tentative d'inoculation ; combien d'autres, uniquement préoccupés du désir de vérifier l'étiologie parasitaire du cancer, négligeaient le point capital de la vitalité des cellules cancéreuses ou même, comme le conseille encore aujourd'hui M. Metchnikoff, soumettaient systématiquement les tissus à la putréfaction dans l'air ou dans l'eau avant de les inoculer ? Si nous ajoutons à ces observations, entachées d'erreurs, celles à la suite desquelles l'on considère l'inoculation comme positive parce que l'animal inoculé meurt en présentant des lésions « épithélioïdes », nous verrons qu'il reste en réalité peu de faits positifs ou négatifs qui puissent servir de base à une discussion raisonnée de l'inoculabilité des tumeurs cancéreuses.

Il importe tout d'abord de distinguer, ainsi que l'a fait Cazin (1894) dans son intéressant travail, les essais d'inoculation effectués au moyen des tumeurs de l'homme sur les animaux et ceux qui portaient au contraire sur des tumeurs d'animaux inoculées à des animaux de même espèce. L'on sait en effet que

les tissus organisés présentent une certaine spécificité et ne peuvent généralement se transplanter que sur des tissus de même provenance spécifique. Les tumeurs n'échappent probablement pas à cette règle, et l'on a plus de chance de succès en inoculant un néoplasme de la souris à la souris qu'en essayant d'inoculer à cet animal le cancer de l'homme. Cette considération toute théorique ne devait d'ailleurs pas arrêter les expérimentateurs qui ont pensé avec raison devoir la négliger, ne fût-ce que pour en vérifier la vraisemblance.

Inoculation du cancer de l'homme aux animaux et d'animaux à animaux d'espèces différentes. — La plupart des tentatives d'inoculations néoplasiques sur un terrain de nature spécifique différente ont donné des résultats négatifs. Pour ne citer que les plus récents, nous rappellerons ceux de Duplay et Cazin, de Cazin et de Fischel (1892). MM. Duplay et Cazin, dans une longue série d'expériences, minutieusement exposées dans la thèse de Cazin et conduites avec tous les soins antiseptiques de la chirurgie actuelle, ont inoculé des produits cancéreux de l'homme au chien, au lapin et au cobaye, des fragments sarcomateux du chien à des lapins et à des rats. Les tissus prélevés étaient aussitôt introduits sous la peau, dans le péritoine ou dans le système circulatoire des animaux en expérience et se trouvaient par conséquent en pleine vitalité ; de plus, grâce aux précautions antiseptiques prises, l'on ne constatait que rarement de la suppuration aux points d'inoculation. Or, sur les 94 essais d'inoculation mentionnés par Cazin, l'on ne rencontre pas un seul cas de prolifération néoplasique. La plupart du temps les animaux vivaient sans présenter d'accidents et si on les sacrifiait quelque temps après, l'on constatait la résorption pure et simple des masses inoculées. Dans certaines expériences, la mort survint quelque temps après l'inoculation, et l'on trouva des masses de néoformation qui se montrèrent, au microscope, formées d'une accumulation de cellules migratrices entourant des fragments de néoplasmes nécrosés et en voie de résorption. Le grand nombre des expériences effectuées par Cazin, la rigueur de sa technique donnent à ses conclusions une grande portée. Elles sont confirmées d'ailleurs par les observations de Fischel et par une partie de celles de Mayet.

Comme contre-partie de ces résultats négatifs nous trouvons cependant des travaux également récents contenant au contraire des résultats positifs. Je ne citerai point ceux de M. Firket, qui ont porté uniquement sur des sarcomes. Je m'attacherai seulement à ceux de MM. Francotte et de Rechter (1892), Mayet (1893-94) et Boinet (1894).

M. Mayet constate tout d'abord la non-réussite de l'inoculation du cancer épithélial de l'homme au rat blanc par voie de greffe sous-cutanée. Le procédé qui lui a donné des résultats appréciables consiste à injecter sous la peau des animaux des doses successives d'une décoction glycérinée de masse néoplasique. Des trois rats ainsi traités, l'un a survécu, l'autre est mort sans lésions appréciables neuf mois après la dernière injection; le dernier enfin a succombé onze mois après avec des lésions rénales. Cazin qui discute longuement les observations de M. Mayet et qui a eu l'occasion d'examiner les coupes du rein, considérées par lui comme néoplasiques, ne se montre nullement convaincu de la réalité de l'existence de masses cancéreuses dans ces organes; il les tient plutôt pour des accumulations de cellules migratrices ou de cellules conjonctives embryonnaires. L'unique fait avancé par M. Mayet n'a donc pas une très grande valeur; il en a d'autant moins que l'on ne peut considérer comme une tentative d'inoculation le fait d'injecter à des animaux des glycérolés ou des macérations de tissu cancéreux et que pour ma part je crains ici l'intervention possible, sinon probable d'une action microbienne surajoutée résultant de la putréfaction de ces décoctés pendant le temps que l'auteur les tenait en réserve.

M. Boinet a effectué soixante inoculations de tumeurs cancéreuses de l'homme à des rats, à des cobayes et à des lapins. Sur quarante inoculations intrapéritonéales faites à des rats, l'auteur n'a observé qu'une fois la généralisation du cancer. Trente-huit jours après l'inoculation l'animal mourait en présentant dans le péritoine deux fragments de la tumeur inoculée et quelques petits nodules à la surface du foie. « Enfin deux masses cancéreuses, grosses comme des noyaux de cerise, s'étaient développées au-dessus du centre phrénique; elles adhéraient aux corps des vertèbres dorsales qui ont été envahis

secondairement par le cancer... A l'examen histologique, ces noyaux secondaires présentaient les mêmes cellules cancéreuses que la tumeur inoculée dans le péritoine ». Abstraction faite des résultats positifs obtenus également avec des injections de suc de lympho-sarcome, nous trouvons, sur une totalité de cinquante-cinq inoculations de cancers épithéliaux, un seul cas de réussite. Évidemment nous ne pouvons nous baser sur cette faible proportionnalité pour nier la réalité de l'observation de M. Boinet, mais il serait à désirer que ses observations fussent répétées par d'autres expérimentateurs, car le cas qu'il cite est le seul qui paraisse réellement indiscutable d'inoculation du cancer de l'homme aux animaux.

Quant aux observations de MM. Francotte et de Rechter pratiquées sur des souris auxquelles on avait inoculé du suc de cancer humain à la dose de 4-5 centigrammes, elles sont au plus haut point intéressantes, mais font beaucoup regretter l'absence de figures destinées à appuyer les descriptions données par ces auteurs. Il eut été désirable également que MM. Francotte et de Rechter eussent indiqué d'une manière plus explicite la nature et l'origine des tumeurs dont ils se sont servis pour leurs inoculations, sans que je mette le moins du monde en doute l'exactitude de leurs déterminations, mais parce que la comparaison entre le tissu d'origine et le tissu néoplasique obtenu chez la souris eut été intéressante.

A la suite des inoculations de suc cancéreux l'on vit survenir trois mois après chez une des souris une tumeur qui siégeait au membre antérieur droit, tumeur qui tomba spontanément avec le membre et fut dévorée. Même résultat chez les autres individus. D'autres meurent sans pouvoir être examinées ; en fin de compte une souris (K) qui porte une tumeur à la région scapulo-humérale droite est tuée et examinée systématiquement. La tumeur se montre formée d'un tissu fibreux résistant dans lequel sont logés des amas de cellules épithéliales. Les ganglions de l'aisselle sont carcinomateux.

Faits très curieux et que les auteurs n'ont pas manqué de constater, c'est la chute spontanée des tumeurs ainsi provoquées, la guérison des animaux qui en étaient porteurs, l'absence presque constante de généralisation. MM. Francotte

et DE RECHTER sont ainsi conduits à se demander si les souris ne sont pas moins sensibles que l'homme au poison cancéreux. Quoi qu'il en soit, leurs observations sont très suggestives, car l'inoculation positive du cancer de l'homme aux animaux constitue — il faut le reconnaître — une grave objection à l'hypothèse de la transmission par la greffe cellulaire et plaiderait plutôt en faveur d'un agent pathogène infectieux.

Tous ces faits ne sont malheureusement ni assez nombreux ni assez nets pour servir de base à une discussion et il convient d'attendre, avant de leur accorder la créance que les auteurs qui les ont publiés eussent pu leur donner en les complétant par des observations plus détaillées accompagnées de bonnes figures.

Inoculation du cancer d'homme à homme ou d'animaux à animaux de même espèce. — L'on ne peut, en ce qui concerne la valeur des tentatives d'inoculation les plus anciennes du cancer de l'homme à l'homme, que répéter ce qui a été dit dans le paragraphe précédent. Les essais négatifs d'ALIBERT sont faussés par les lacunes de sa technique expérimentale. Tout récemment, cependant, M. le professeur CORNIL présentait à l'Académie de médecine les observations d'un chirurgien anonyme qui, en inoculant au cours d'une opération un fragment du cancer du sein qu'il venait d'enlever, sous la peau de l'autre sein de sa malade, obtint le développement d'une tumeur secondaire. Sans nous arrêter aux objections relatives à la morale de cette expérience, disons cependant que sa portée est loin d'être aussi grande qui si l'opérateur se fût adressé à un autre individu pour effectuer sa greffe et s'il se fût pris, par exemple, pour sujet d'expérience. Il aurait, dans cette circonstance, fourni à la science un cas très probant d'inoculation du cancer d'homme à homme, tout en évitant de s'attirer de justes reproches, tandis que le fait de greffer le cancer d'une partie sur une autre partie d'un même sujet, ne constitue qu'une auto-infection expérimentale dont on connaît d'assez nombreux cas purement accidentels, mais aussi démonstratifs.

Les expériences tentées sur les animaux donnent des résultats beaucoup plus intéressants. Un certain nombre d'entre elles (P. BERT, LESUR, RINNE) sont négatives, mais nous en trouvons,

par contre, dont le caractère positif est absolument indiscutable. Sans parler des essais de KLENCKE qui ont trait à la transplantation de tumeurs mélaniques sarcomateuses du cheval, disons tout d'abord que WEHR (1888) paraît le premier avoir positivement démontré l'inoculabilité du carcinome du chien au chien. Sur 26 animaux inoculés, un seul pourtant mourut de carcinome généralisé. Presque simultanément M. HANAU (1889) apportait une belle série d'observations concernant l'inoculabilité de l'épithéliome pavimenteux du rat au rat. Il obtint, sur trois rats inoculés dans le scrotum, au moyen d'une tumeur provenant de la vulve d'une femelle, trois cas de généralisation suivis de mort, et prouva ainsi de la façon la plus péremptoire la réalité absolue de l'inoculabilité du cancer.

Les faits avancés par WEHR, démontrés par HANAU, ont été repris par M. MORAU (1891-94) au moyen du cancer de la souris blanche et appuyés d'une série si complète d'observations que l'on peut considérer son travail comme le plus important qui ait paru sur ce sujet. Nous allons, pour cette raison, nous y arrêter plus longuement.

M. MORAU rencontra dans une de ses cages une souris femelle portant au creux de l'aisselle une tumeur spontanée du volume d'une noisette. Il énucléa cette tumeur et en fit un certain nombre d'inoculations à dix autres souris de provenance différente. Sur ces dix inoculées, huit souris survivantes présentaient, trois mois après, des nodules durs et résistants, soit au lieu d'inoculation, soit en d'autres points du corps. L'examen microscopique de la tumeur primitive montra qu'il s'agissait d'un épithéliome cylindrique. Profitant des matériaux que lui fournissaient ses huit inoculées, M. MORAU a exécuté de nouvelles séries d'inoculations avec des parties de leurs tumeurs expérimentales, soit sur des animaux de provenance différente, soit au contraire sur les descendants issus des souris inoculées. La plupart de ses expériences étaient suivies de succès. En nourrissant également avec des fragments de tumeurs deux sujets indemnes, l'auteur a vu se développer chez eux des épithéliomes histologiquement analogues à la néoplasie primitive. D'après lui, cependant, à mesure que l'on s'écartait davantage de celle-ci, c'est-à-dire à mesure que la tumeur subissait une plus

grande quantité d'inoculations, son caractère glandulaire s'accentuait davantage et son stroma conjonctif diminuait proportionnellement.

En dilacérant sous la peau de plusieurs sujets une partie de leur tumeur de façon à amener la destruction de la zone fibreuse qui entoure les néoplasmes expérimentaux, M. Morau a produit ainsi une généralisation expérimentale du cancer se traduisant par l'apparition de tumeurs secondaires.

Toutes les inoculations de Morau proviennent donc d'un seul sujet porteur d'un épithélioma cylindrique, et les centaines de sujets cancéreux qui en sont provenus représentent « la culture » *in anima vili* du tissu néoplasique.

La technique employée pour cette brillante série de cas heureux doit être l'objet d'une attention toute particulière. M. Morau ne greffe pas à proprement parler des fragments de néoplasme, il broie ceux-ci dans un vase de verre stérilisé avec un peu de solution physiologique de sel et injecte sous la peau de l'aisselle le liquide trouble ainsi obtenu. J'ai pu examiner quelques-uns des animaux cancéreux de M. Morau, ainsi que les coupes de tumeurs qu'il présenta à la Société de Biologie. Bien que l'auteur ne s'étende pas beaucoup sur l'origine probable du néoplasme originaire dont il a fait l'étude, j'ai tout lieu de penser que celui-ci dérive des glandes sudoripares extrêmement abondantes que l'on peut constater à l'état normal dans les régions inguinales et axillaires d'un grand nombre de rongeurs.

L'on pourrait supposer, après des résultats aussi probants et aussi nombreux, que la transmissibilité des néoplasmes épithéliaux de la souris blanche soit chose relativement aisée. Or mes expériences personnelles — bien que n'infirmant nullement les faits positifs avancés par Morau — me portent à croire qu'il n'en est pas toujours ainsi et que l'inoculabilité du cancer, pour être possible, n'en est pas moins extrêmement aléatoire. Depuis l'année 1893, en effet, je poursuis une série d'expériences dont je vais donner brièvement ici les principaux résultats.

Au mois d'avril 1892, j'avais isolé dans une des cages du laboratoire un couple de souris blanches et les avais laissées

se reproduire librement, sans ajouter aucun élément étranger à leur colonie. Celle-ci provenait donc entièrement de deux ascendants mâle et femelle. Le 10 mai 1893, je trouvai d'abord une femelle atteinte d'une petite tumeur de la mamelle qui ne grossit point jusqu'à sa mort. Un accident m'empêcha d'en déterminer la nature. Le 27 mai, je trouvai une autre femelle qui portait dans la région axillaire gauche et jusque sur le dos une énorme tumeur du volume d'une noix. La tumeur grossit avec une rapidité extrême jusqu'au 10 juin, époque où je l'extirpai et m'en servis pour faire des inoculations à 6 autres souris de la même famille. A l'examen microscopique, cette tumeur présente tous les caractères d'un carcinome d'origine glandulaire, origine que décèle la présence d'acinis vaguement indiqués, mais encore bien reconnaissables. Il s'agit donc d'un type néoplasique plus embryonnaire encore que celui qui a servi de point de départ aux inoculations de Morau. Pendant les quelques jours qui suivent les inoculations, j'observe, soit au point d'inoculation, soit à d'autres régions du corps, la formation de petites masses dures, saillantes qui se résorbent rapidement, et plusieurs mois après l'inoculation, mes souris n'offrent aucun vestige de néoplasie. Au mois de septembre 1893, je trouve dans la même famille de souris une autre femelle portant sur la hanche droite et dans le creux inguinal une tumeur spontanée du volume d'une noisette. Cette souris meurt le 31 décembre, avant que je n'aie pu tenter les inoculations, et en présentant une dyspnée très intense. Sa tumeur avait alors le volume d'une noix. A l'autopsie, je trouve ses deux poumons farcis de petits noyaux secondaires, gros comme des grains de millet, très nombreux et très régulièrement disposés. La tumeur primitive et les métastases pulmonaires offrent une structure identique à celle des tumeurs de Morau.

Le jour même de la mort de cette souris, en faisant l'inspection de la cage où j'avais trouvé déjà trois néoplasmes *spontanés*, je découvre une quatrième femelle affectée d'une tumeur axillaire du volume d'une noisette. Je m'en sers pour inoculer, par injection de la masse broyée avec un peu d'eau, cinq souris de provenance étrangère et, par introduction sous-cutanée de

fragments, six souris également étrangères. Pas de suppuration. Un an après l'opération, les souris inoculées ne présentaient aucun néoplasme, et j'en ai encore aujourd'hui (1895) qui n'ont rien éprouvé de cette inoculation. La tumeur présentait un type intermédiaire entre le carcinome et l'épithéliome glandulaires.

Voilà donc quatre tumeurs épithéliales spontanées obtenues en moins d'un an d'un seul couple de souris blanches. Sur ces quatre tumeurs, deux sont inoculées aussi aseptiquement que possible à des animaux de même espèce et de diverse provenance, sans la moindre réussite. Les conditions dans lesquelles j'opérais étaient cependant des plus favorables, puisque — suivant en cela l'exemple de M. Morau — j'avais d'un côté ma souris cancéreuse vivante, de l'autre mes sujets à inoculer, et que les fragments étaient portés directement et sans temps d'arrêt de l'une aux autres. Je ne puis davantage m'accuser de fautes envers l'aseptie opératoire, car aucun de mes animaux n'a présenté de suppuration, et ceux de la seconde série surtout ont, sauf un seul, guéri rapidement, sans le moindre abcès local. Malheureusement, la faculté de pullulation de ma famille de souris cancéreuses s'est brusquement arrêtée; elles se sont mises, en dépit de tous mes soins, à se dévorer les unes les autres, et aujourd'hui il ne m'en reste plus que deux, qui ne tarderont sans doute pas à disparaître.

Pour si négatifs qu'ils soient, ces faits me paraissent compléter et éclairer les observations de M. Morau, sans les infirmer; ils me paraissent surtout expliquer la rareté relative du contage accidentel des cancers épithéliaux, tandis qu'au contraire les faits positifs d'inoculation viennent confirmer les cas d'inoculation cités par les auteurs. Il existe évidemment des conditions favorables à cette contamination, conditions qui se sont trouvées exceptionnellement réalisées dans les expériences de Morau et absolument absentes dans les miennes. Quant à nos conditions expérimentales, elles se trouvaient identiques, même variété de tumeurs, même mode opératoire, mêmes précautions d'aseptie.

De tous les faits que nous venons d'exposer, il ressort les conclusions suivantes : la transmission par inoculation asep-

tique de fragments cancéreux vivants est extrêmement rare, sinon irréalisable de l'homme aux animaux ou d'un animal à des animaux d'espèce différente. Elle est, au contraire, dans des conditions encore indéterminées, réalisable d'un animal à un autre animal de la même espèce. La première de ces deux conclusions n'est que provisoire et présente seulement l'état actuel de la question, telle que l'ont résolue les recherches de MM. Boinet, Francotte et de Rechter. Les insuccès que j'ai obtenus dans mes essais de transmission du cancer de la souris à la souris prouvent, en effet, qu'il faut être très prudent en matière de généralisation, car si j'avais effectué mes expériences avant que M. Morau n'eût publié les siennes, j'aurais peut-être naturellement conclu à la non inoculabilité du cancer dans le cas d'une même espèce animale, et je me serais, par conséquent, laissé entraîner à des déductions erronées. Bornons-nous donc, pour le moment, à enregistrer le bilan des résultats positifs ou négatifs et disons seulement que si la greffe cancéreuse est possible d'une espèce à la même espèce, cette constatation se trouve en harmonie avec les propriétés reconnues dans les tissus sains tandis que la théorie permet de considérer comme plus improbable la transplantation d'un tissu normal ou pathologique provenant d'un animal sur les tissus d'un autre individu d'espèce différente.

Contagion accidentelle. — Bien avant que des expériences de laboratoire n'aient prouvé la transmission des cancers épithéliaux d'un sujet à un autre, les cliniciens avaient relevé de nombreux cas accidentels de ce mode de propagation. Il ne faut pourtant pas en conclure que le cancer soit de nature essentiellement contagieuse, et nous allons, en passant en revue les conditions qui président habituellement à ce genre de transmission, nous assurer que son inoculation accidentelle demande pour s'effectuer des conditions aussi exceptionnellement favorables que les greffes expérimentales elles-mêmes. Examinons d'abord les cas d'auto-inoculation qui, moins probants que les autres, décèlent cependant souvent leur véritable origine en raison de leur siège et des circonstances qui président à leur apparition. Sans chercher sur ce point à réunir une bibliographie très complète, je me bornerai à citer les cas les

plus typiques, ceux que l'on peut considérer comme classiques et qui se trouvent relatés dans l'article de M. KIRMISSON dans le dictionnaire DECHAMBRE.

L'un des cas les plus frappants est l'apparition sur la conjonctive d'un individu d'une tumeur de nature identique à celle qui était parue trois ans auparavant sur le dos de sa main (KAUFFMANN). Le malade se frottait fréquemment les yeux, précisément avec la partie où siégait sa tumeur cutanée. Or, la conjonctive est, par sa nature muqueuse, facilement excoriable : elle constituait un lieu de moindre résistance où les éléments cancéreux, tombant dans un liquide physiologique, pouvaient conserver assez longtemps leurs propriétés vitales. Les mêmes conditions favorables se retrouvent dans presque tous les autres cas. Cancer de la langue communiqué à une incision de la joue (NICAISE), cancer de la langue communiqué à la joue du même côté (NÉDOPIL), cancer des deux lèvres se correspondant exactement (KIRMISSON). Si l'on peut en présence de ces exemples de contagion, invoquer l'influence de la *diathèse* cancéreuse pour les expliquer, on n'en est pas moins forcé de reconnaître qu'ils trouvent une interprétation tout aussi vraisemblable et plus précise dans l'hypothèse du transport des cellules néoplasiques d'un point à un autre en vertu de la fréquence des contacts de la tumeur primitive avec les parties saines secondairement infectées. A côté de ces infections par contact viennent aussi se ranger les infections résultant des ponctions exploratrices détachant des cellules néoplasiques et les greffant sur tout le trajet du trocart. Il y a là évidemment toute une série de faits qui se rattachent normalement aux expériences de greffe artificielle dont nous avons relaté plus haut les principaux traits.

Les exemples d'infection accidentelle d'individu à individu sont naturellement beaucoup plus rares encore que ceux d'auto-infections, et la chose s'explique aisément si l'on pense que, pour se propager de cette façon, les cellules néoplasiques doivent garder une vitalité complète pour la conservation de laquelle elles ne sont nullement armées à la façon des bactériacées ou des autres formes parasitaires. Dans quels cas, par exemple, verrons-nous se réaliser des conditions favorables à cette transmission entre un malade porteur d'une tumeur

cancéreuse et un de ses proches? Il faudrait pour cela que les tissus néoplasiques fussent mis fréquemment en contact avec l'intimité même d'autres individus, que des frictions, des pressions réitérées déterminassent, d'une part, le détachement des cellules néoplasiques, d'autre part l'excoriation des tissus appelés à recevoir ces cellules. Ces conditions se trouvent au plus haut point réalisées par l'acte même du rapprochement sexuel, et c'est précisément au sujet des cancers des organes

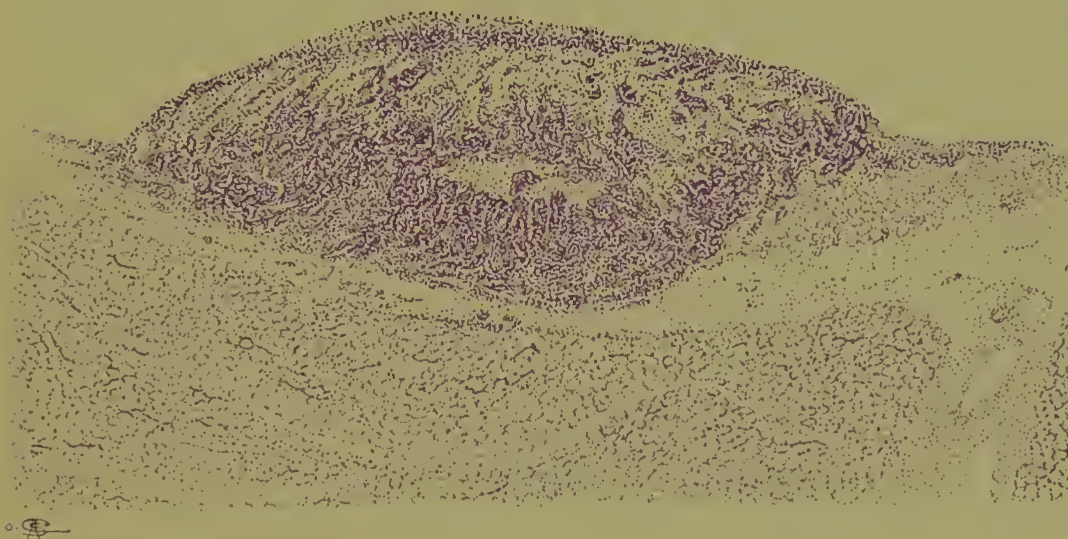


Fig. 46.

Épithéliome de l'estomac. Noyau métastatique à la face inférieure du diaphragme. On distingue nettement sur cette coupe, malgré son faible grossissement, 50/1, les acinis glandulaires analogues à ceux de la tumeur primitive. Prép. de G. Veillard.

génitaux que l'on a observé les cas les plus nombreux de contagion par transmission directe. La femme atteinte d'un cancer de la vulve ou de l'utérus garde longtemps encore ses aptitudes à la fonction génitale, tandis que l'homme les perd beaucoup plus rapidement dans le même cas; aussi observe-t-on le plus fréquemment la transmission du cancer des organes génitaux de la femme à ceux de l'homme. En dépit des cas assez nombreux où l'on a pu constater le cancer primitif du pénis, la coïncidence de l'existence ou plutôt de la succession d'un cancer de la vulve et d'un cancer de la verge chez deux conjoints vient donner à l'hypothèse de la transmission par inoculation directe une vraisemblance que détruira difficile-

ment l'invocation d'un simple hasard. HALL rapporte cinq cas de ce genre. J'en ai vu moi-même un exemple (cas n° 106), dans le service de M. le professeur LE DENTU. Si DEMARQUAY, dans une analyse de 134 cas de cancers du pénis, n'en relève que trois ou quatre imputables à l'inoculation directe, cela n'infirme nullement la possibilité de ce mode de transmission. Je dirai de plus que l'on ne pourrait ajouter à une telle statistique une foi pleine et entière que si l'on en possédait une aussi absolue au sujet de la monogamie effective des individus observés. Il y a là un élément d'erreur sur la variabilité et l'importance duquel il est, je pense, inutile d'insister.

On pourrait objecter que l'introduction dans l'organisme de fragments de cancer ne constitue pas à proprement parler une greffe ; que les agents infectieux déterminants du cancer sont seuls responsables de la néoplasie et que c'est en réalité leur inoculation qui en a provoqué l'apparition. Je ne veux point aborder ici cette question qui rentre dans le chapitre de l'étiologie des cancers épithéliaux d'autre part, cependant, je ne puis m'empêcher de signaler les liens étroits qui unissent entre elles les observations relatives à la greffe expérimentale et à la contagion par inoculation accidentelle. La même remarque s'applique à la généralisation dont nous allons maintenant nous occuper.

Généralisation. — Métastases. — On désigne sous ces deux termes l'apparition dans les organes de l'individu cancéreux d'îlots néoplasiques, épars et isolés, de nature histologiquement identique à celle de la tumeur primitive. Tous les organes peuvent être le siège de métastases cancéreuses, mais les plus fréquemment atteints sont les ganglions lymphatiques, le foie, les reins, la rate et le poumon. Ou du moins il est rare que l'un de ces organes ne soit pas frappé par la généralisation en même temps que certaines autres parties du corps exceptionnellement atteintes.

L'apparition des tumeurs métastatiques consécutives à une tumeur primitive, en d'autres termes la généralisation à tout l'organisme d'un même néoplasme a reçu les explications les plus diverses. La plupart des auteurs s'accordèrent pendant longtemps à considérer la généralisation comme la manifestation

tardive de la *diathèse cancéreuse*, l'infection de tout l'organisme par un *génie morbide* d'abord localisé en un seul point de celui-ci. Cette théorie, vue de très haut, est juste si l'on accorde aux termes de *diathèse* et de *génie* la signification pure et simple de cellules cancéreuses. Au fond, elle constituait non une explication, mais une constatation. La question est aujourd'hui serrée

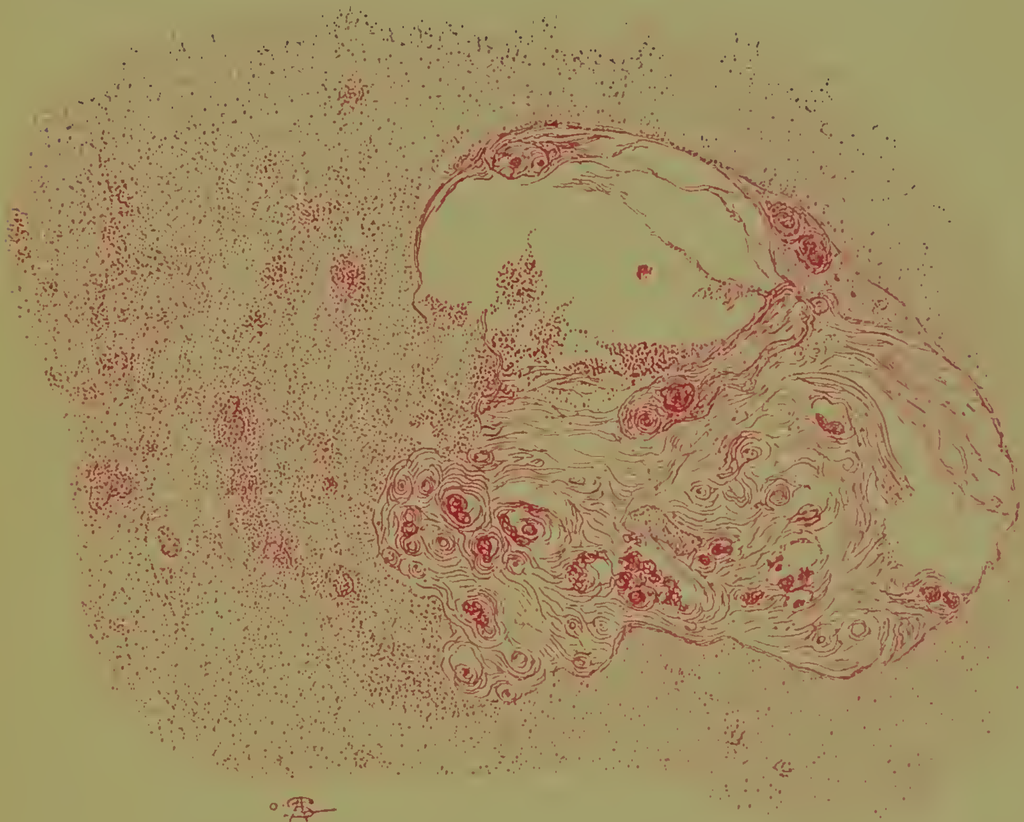


Fig. 47.

Ganglion sublingual avec infarctus métastatiques d'un carcinome pavimenteux adulte de la langue (n° 197. C. L). Le tissu néoplasique s'est transformé en un énorme globe épidermique avec globes secondaires. Gross. 30/1.

de plus près, et l'on admet à peu près unanimement que les métastases résultent de l'apport en des points éloignés par la voie vasculaire de parties détachées du néoplasme primitif. Cette conception est née peu à peu sous l'empire de deux ordres de faits différents. Tout d'abord, alors que la spécificité cellulaire ne s'était pas encore imposée dans le domaine de l'anatomie pathologique, l'on pouvait sans hésitation admettre la

formation de cellules épithéliales au sein de n'importe quels organes, voire même dans les ganglions lymphatiques. Les partisans des blastèmes aussi bien que ceux de l'indifférence cellulaire (voir p. 98), en constatant des globes épidermiques dans un organe éloigné d'un cancer de la langue et normalement constitué aux dépens du feuillet mésodermique, pouvaient sans se contredire invoquer la transformation de l'élément conjonctif sous l'influence de la diathèse cancéreuse. Mais petit à petit les faits s'accumulaient plus nombreux qui prouvaient le bien fondé du principe de la spécificité. Comment dès lors expliquer les cancers épithéliaux des ganglions et des os. N'était-il pas plus rationnel d'invoquer un transport à distance des éléments néoplasiques? D'autre part, en s'attachant à étudier les organes dès le début même de la généralisation, on s'assurait que celle-ci commençait souvent à se manifester sous la forme d'un petit îlot de cellules épithéliales embryonnaires en voie de prolifération; on pouvait suivre, ainsi que l'ont fait bien des auteurs (Ziegler, Brault...), la marche des cellules néoplasiques dans les capillaires ou dans les lymphatiques.

Une autre observation du plus grand intérêt vient encore plaider en faveur de l'origine des métastases par voie de transport. Nous voulons parler de la reproduction presque toujours parfaite du type histologique de la tumeur primitive dans ses noyaux de généralisation. C'est là un fait banal et sur lequel il serait puéril d'insister. Chacun sait que les tumeurs métastatiques développées aux dépens d'une tumeur primitive glandulaire de l'estomac présentent les caractères de celle-ci, que le carcinome produit des îlots néoplasiques pleins, ramifiés, que l'épithéliome reproduit des acinis rudimentaires, etc. Il n'est pas rare, ainsi que l'ont observé, par exemple, Hermann et Paquet, de voir se développer consécutivement à un épithéliome du sein des acinis typiques dans les ganglions de l'aisselle; nous avons nous-mêmes fait de semblables constatations dans un cas analogue à ceux de ces auteurs (cas n° 184), dans un cas d'épithéliome de l'estomac, avec généralisation aux muscles du diaphragme dans un cas de carcinome pavimenteux adulte de la langue avec généralisation aux ganglions du plancher de la bouche, etc. (cas n° 197). Je pense que l'on peut

admettre comme constante cette reproduction des caractères histologiques des tumeurs métastatiques. Qu'on l'explique avec M. Bard comme due à une action à distance des éléments épithéliaux sur le tissu conjonctif périphérique, qu'on y voie simplement une manifestation vague de la tendance à s'organiser en tissus définis de toute cellule constitutive d'un organisme, ce sont là deux hypothèses qui se confondent en réalité

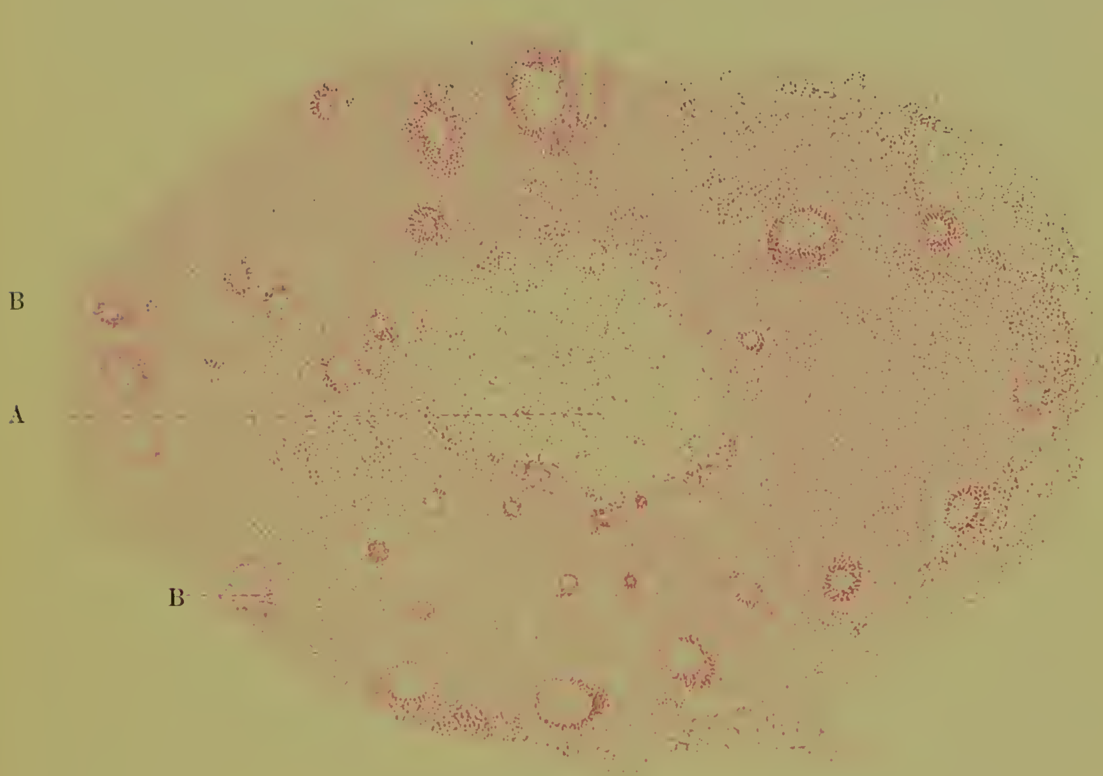


Fig. 48.

Coupe d'un ganglion sublingual en voie d'infection métastatique (193. C. L). Dans le tissu ganglionnaire normal se voient de nombreux infarctus B, B, constitués par des cellules épithéliales embryonnaires. A, hile du ganglion. Gross. 30/1.

en une seule, car nul ne songera à nier la réaction réciproque des éléments tissulaires. Tandis que dans les tumeurs primitives le tissu néoplasique se confond souvent par des gradations insensibles avec les tissus sains périphériques, les tumeurs métastatiques, au contraire, se comportent toujours à la façon de corps étrangers introduits dans un organe. Rarement on les voit se répandre et s'infiltrer au milieu des éléments de celui-ci; ils en sont toujours séparés par une zone conjonctive plus ou

moins épaisse renforcée parfois d'une couche périphérique constituée par les cellules atrophiées et refoulées du tissu envahi. Je ne connais pas de cas de prolifération par transformation de tumeurs secondaires s'effectuant aux dépens des cellules d'un organe, même quand celui-ci se compose également comme le foie et le rein, de cellules épithéliales susceptibles de présenter à l'occasion la prolifération néoplasique primitive. Le fait est intéressant à rapprocher de l'observation de M. Morau qui, dans ses tumeurs secondaires expérimentales, a toujours également constaté l'existence d'une zone conjonctive périphérique.

Sous quelle forme et à quel stade de leur existence les cellules néoplasiques émigrent-elles pour donner naissance aux tumeurs secondaires ? Nous savons que la cellule épithéliale à son stade le plus jeune se distingue difficilement d'une cellule embryonnaire ; nous savons également que c'est à ce moment de sa vie qu'elle présente au plus haut point la faculté de se multiplier. A ce moment aussi la cellule épithéliale offre peu de cohésion avec ses voisines ; elle s'en détache facilement sous l'influence du moindre traumatisme. Tout permettrait donc de conclure *a priori* que c'est le transport à distance des éléments jeunes, aptes à la prolifération, qui détermine les métastases. Mais l'observation directe vient confirmer ces conclusions et leur donner toute la précision désirable. En étudiant des ganglions, voisins d'un carcinome pavimenteux adulte de la langue (cas n° 193), j'ai été assez heureux pour y saisir le début de l'infection néoplasique et pour identifier les éléments jeunes de la tumeur à ceux rencontrés dans les ganglions. Ceux-ci étaient durs, engorgés, du volume d'un haricot, mais ne présentaient sur leur surface de section aucune différenciation d'apparence cancéreuse. Des coupes pratiquées à travers l'un de ces ganglions (*fig.* 48) montrent cependant dans toute sa masse des zones plus claires, des îlots de dimensions variables qu'un examen plus complet permet de reconnaître comme formés de cellules en voie de différenciation épithéliale (*fig.* 49). Certains de ces îlots sont à peine distincts du tissu lymphatique environnant ; les plus avancés en organisation ont au contraire des cellules de nature

manifestement épithéliale. Tous ces éléments peuvent être considérés comme les cellules dites *épithélioïdes* des anciens auteurs et l'on comprend en les étudiant avec quelle facilité une pièce de ce genre peut entraîner l'observateur à conclure de la transformation des cellules lymphatiques en cellules épithéliales et de là à la théorie de l'indifférence cellulaire. Le doute n'est

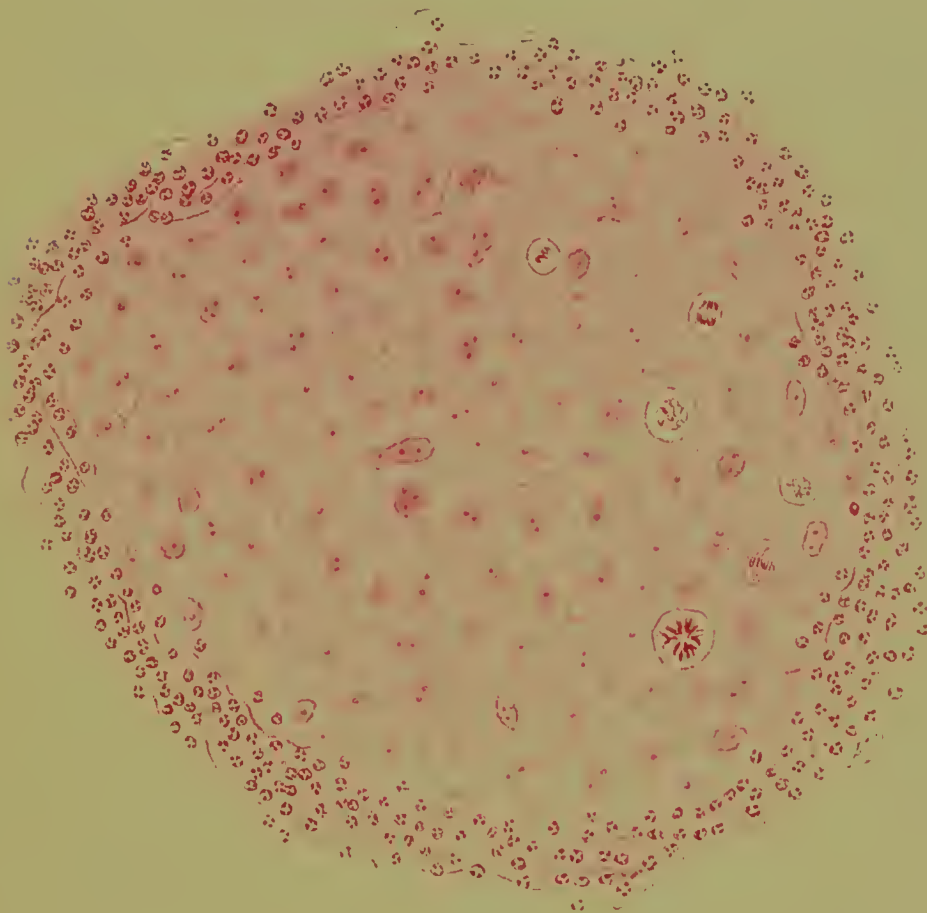


Fig. 49.

L'un des noyaux métastatiques de la figure précédente. Au milieu des cellules épithéliales embryonnaires, l'on distingue sur la droite de nombreuses figures de division karyokinétique. Gross. 350/1.

pourtant pas possible, car l'on réunit aisément les plus jeunes de ces éléments aux éléments épithéliaux par d'insensibles transitions.

Nous pouvons donc, nous basant d'une part sur les faits généraux qui nous sont enseignés par la théorie aujourd'hui admise de la spécificité cellulaire, d'autre part sur les faits

directs d'observation considérer le processus de la généralisation comme une série de greffes internes, multiples s'effectuant sur le trajet des vaisseaux sanguins et lymphatiques, greffes résultant du transport par ces vaisseaux d'une seule cellule ou d'un très petit amas de cellules néoplasiques embryonnaires.

Lorsque l'on considère dans son ensemble le mécanisme formatif des cancers épithéliaux, lorsque l'on se rend compte en même temps de la manière dont ils se généralisent, l'on demeure tout d'abord confondu de la simplicité apparente de leur évolution et en même temps de la persistance et de la gravité des désordres qu'ils occasionnent dans l'économie. Peut-être même que les cliniciens qui, eux, rompus de longue date à la lutte quotidienne et presque désespérée contre ces ennemis que la victoire entoure d'une sorte d'auréole mystérieuse et sacrée trouveront-ils que l'histologie porte une main bien hardie sur le voile encore impénétrable. Ils se diront sans doute que c'est expliquer bien simplement des désordres dont la thérapeutique laisse à peine entrevoir la répression partielle et temporaire. Et pourtant nous avons la conviction que la conception des cancers épithéliaux tels que nous les comprenons, répond exactement aux faits cliniques. La prolifération indéfinie et irrégulière de quelques cellules épithéliales, le transport loin de leur lieu de naissance des éléments qui en dérivent suffisent à occasionner les manifestations les plus variées du cancer. Ces manifestations ne sont variées qu'en apparence et en raison même de la diversité des organes aux dépens desquels elles s'exercent; elles obéissent à un petit nombre de lois dont on soupçonne encore à peine l'existence, mais que l'observation et surtout l'expérimentation si féconde déjà en résultats arriveront progressivement à établir et à coordonner.

CHAPITRE X

Généralités sur les tumeurs épithéliales de revêtement.

Distinction entre les tumeurs adultes et les tumeurs embryonnaires. — Étude de l'épithélium de revêtement du type malpighien. — Succession des diverses couches cellulaires de cet épithélium. — Cellules de Malpighi. — Filaments d'union de Ranvier. — Modifications chimiques des cellules de l'épithélium pavimenteux. — Épithélium pavimenteux stratifié des muqueuses.

Bien que les caractères d'une tumeur épithéliale ne soient en majeure partie que la reproduction exagérée et anormale de ceux de l'épithélium dont elle dérive, les tumeurs émanant des épithéliums de revêtement possèdent certains points communs de ressemblance, certains modes d'évolution qui, pour éviter les redites, doivent être étudiés et considérés dans l'ensemble du groupe dont nous allons nous occuper.

Nous avons assez longuement parlé au chapitre V de la direction normale et pathologique des épithéliums de revêtement pour qu'il ne soit point nécessaire d'y revenir. Rappelons seulement que le sort de tout épithélium est de se développer de dedans en dehors, que le sort de chacun de ses éléments est de s'éliminer sous une forme ou sous une autre par suite de la croissance continue des éléments plus jeunes qui le repoussent vers la périphérie et que les tumeurs épithéliales ne sont que le résultat d'une déviation dans l'évolution de ce processus de croissance et de destruction physiologique.

Dans le cas des tumeurs épithéliales cependant, comme dans bien d'autres encore, en anatomie pathologique, nous voyons intervenir une complication. Cette complication est le retour à l'état embryonnaire de l'épithélium néoplasique, sa

multiplication sous cette forme, l'abolition plus ou moins complète de son pouvoir évolutif centrifuge normal. Une courte incursion dans le domaine de l'embryologie nous permettra de mieux saisir l'essence de ce phénomène et d'en comparer les significations normales et pathologiques. Sur une coupe de la peau ou d'une muqueuse quelconque d'un fœtus de mammifère encore peu développé, on voit que l'épithélium de revêtement qui en couvre la surface ne présente aucun diverticule dans la profondeur. Sa face interne et sa face externe sont semblablement limitées par deux lignes à peu près parallèles et rectilignes (*fig.* 50 A). C'est le cas, par exemple, de la peau du doigt d'un fœtus humain de 3 mois. Mais prenons le même organe chez un sujet plus âgé, chez un fœtus de 4 mois nous verrons que, tandis que la ligne limitante externe de l'épiderme conserve sa rectitude, celle qui sépare les premières cellules épithéliales du tissu conjonctif embryonnaire sous-jacent présente de place en place des saillies, des épaississements en forme de mamelons dont la pointe s'enfonce vers la profondeur. Un grossissement suffisant nous permet de constater que ces mamelons sont uniquement formés de cellules exactement semblables à celles qui constituent les assises les plus profondes de la couche épithéliale (*fig.* 50 B). Chez un fœtus de 6 mois, les bourgeons de la face profonde se sont allongés sous forme de tubes perpendiculaires au plan de la peau, leur extrémité s'est renflée en massue, quelques-uns même commencent à se contourner en forme de crosse (*fig.* 50 D). Enfin, au moment de la naissance, chacun des mamelons primitifs que nous avions vus se former chez le fœtus de 4 mois a donné lieu à la production d'une glande sudoripare avec son peloton et son tube excréteur.

Les glandes sudoripares proviennent donc d'un bourgeonnement centripète et *embryonnaire* de la couche profonde de l'épiderme. Ce bourgeonnement est dit embryonnaire parce que sa production n'a lieu que pendant la période de vie fœtale et qu'il ne s'observe plus durant le reste de l'existence de l'individu. Mais ce n'est pas tout; au fur et à mesure que les bourgeons intradermiques s'accroissent et s'allongent, les cellules qui les constituent se différencient progressivement

pour donner l'épithélium de revêtement glandulaire, d'où l'on peut conclure que celui-ci est à l'état adulte le terme ultime de l'évolution embryonnaire centripète de l'épithélium de revêtement. Eh bien, tandis que dans l'état de vie normale nous ne pouvons assister au développement centripète de l'épithélium, à l'état de vie pathologique, au contraire, ce processus évolutif peut paraître de nouveau ; la couche basilaire peut envoyer des bourgeons (*fig.* 50) analogues à ceux que nous voyons chez le fœtus de 6 mois, et les bourgeons, une fois formés, peuvent

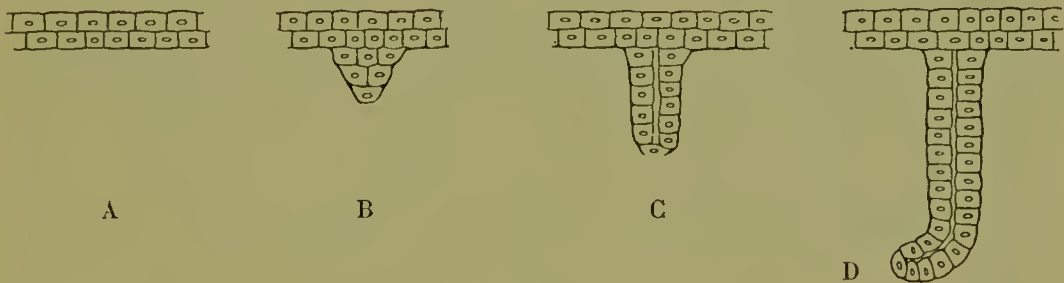


Fig. 50.

Schéma du développement d'une glande en tube aux dépens d'un épithélium de revêtement (peau du fœtus). A, peau d'un fœtus âgé de 3 mois. — B, bourgeon destiné à donner naissance à une glande chez un fœtus âgé de 4 mois. — C et D, le même bourgeon chez le fœtus de 5-6 mois.

continuer à croître et à se développer tout en demeurant à un stade quelconque de leur vie embryonnaire. Et si l'on veut bien alors établir mentalement la comparaison entre une tumeur embryonnaire de ce genre et une tumeur glandulaire également revenue à un stade plus jeune d'évolution, on verra que ces deux genres de néoplasmes se rejoignent à leur point d'origine en une souche commune, comme l'on comprendra également combien peu de différences séparent les carcinomes provenant des épithéliums de revêtement des carcinomes qui se développent aux dépens des épithéliums glandulaires.

En nous basant sur ce qui précède, nous sommes donc amenés à reconnaître deux formes fondamentales d'évolution dans les tumeurs épithéliales de revêtement et à distinguer avec M. Bard (1885) la forme adulte dans laquelle les éléments épithéliaux évoluent vers le type d'élimination qui leur est propre, la forme embryonnaire dans laquelle les éléments

épithéliaux, ayant repris un état embryonnaire analogue à ceux de la couche basilaire ou même plus jeune, évoluent dans cet état.

Ces deux formes d'évolution adulte et embryonnaire ne suivent d'ailleurs pas une marche parallèle à celle de la désorientation du plan de la division cellulaire. Un épithéliome, par exemple, peut évoluer sous une forme plus embryonnaire qu'un carcinome dermique; il peut présenter une désorientation assez peu accentuée pour donner naissance à des nids de cellules concentriques, mais celles-ci évoluant sous la forme embryonnaire ne forment plus de globes épidermiques vrais, de globes cornés. Au contraire, un carcinome de la peau à cytodiérèse totalement désorientée peut évoluer encore sous une forme plus adulte que l'épithéliome précédent et donner alors naissance non plus à des nids, à des globes épidermiques mais à des globes cornés, résultant de la kératinisation isolée et successive des cellules parvenues au terme ultime de leur évolution. Il y a donc lieu de se demander lorsque l'on examine une tumeur épithéliale dont on a pu discerner l'origine tégumentaire : 1° à quel stade de désorientation elle se développe; 2° quelle est la forme d'évolution de ses éléments. Ces deux points étant éclaircis, on pourra passer plus sûrement alors à l'étude des altérations ou des modifications accessoires dont elle est le siège, soit quant à ses éléments propres, soit quant à son stroma.

Nous avons, à plusieurs reprises, énoncé cette idée que les tumeurs épithéliales participent toujours des caractères propres aux épithéliums d'où elles dérivent. Cela revient à dire qu'il y a autant de formes de tumeurs épithéliales que de formes d'épithéliums et que pour bien se rendre compte de la constitution de ceux-là, il faut absolument posséder tout d'abord la connaissance morphologique de ces derniers.

La forme d'épithélium la plus répandue dans l'organisme, celle qui constitue le revêtement le plus important du corps humain, c'est incontestablement l'épithélium pavimenteux stratifié ou l'épithélium du type malpighien. Non seulement il forme à lui seul la couche épidermique de la peau, mais encore avec très peu de variation dans sa texture intime, il se prolonge

intérieurement dans la cavité bucco-pharyngienne, revêt une partie de la muqueuse du larynx, celle de l'œsophage jusqu'à sa jonction avec l'estomac. C'est lui également qui recouvre les organes génitaux externes, une partie du canal de l'urètre, le vagin et le col de l'utérus. L'origine de l'épithélium pavimenteux stratifié semble être toujours ectodermique. Pour celui de l'œsophage, cependant, les avis sont encore partagés, certains le faisant provenir de l'ectoderme, tandis que d'autres, dont l'opinion semble prévaloir aujourd'hui, lui assignent une origine endodermique. Tous les épithéliums pavimenteux stratifiés possèdent un caractère qui leur est particulier, auquel ils doivent leur facies spécial, un caractère qui manque bien rarement, quoique souvent extrêmement atténué, dans les tumeurs qui en dérivent : je veux parler de la constitution filamenteuse de la couche moyenne de leurs cellules ou couche de Malpighi. Nous reviendrons tout à l'heure plus longuement sur la description de cette importante variété.

Certains épithéliums se rattachent par quelques côtés à l'épithélium pavimenteux stratifié, quoiqu'ils s'en distinguent nettement, grâce à l'absence de la couche des cellules malpighiennes. C'est ainsi que l'épithélium des uretères, de la vessie, de la région profonde du canal de l'urètre se trouve formé de cellules cylindriques entassées sur plusieurs couches dont les plus externes s'aplatissent progressivement au point de constituer à la surface des organes un véritable revêtement lamelleux analogue à celui de la muqueuse buccale ou œsophagienne. Il est clair que les tumeurs émanant de semblables épithéliums ne sauraient jamais présenter tous les caractères malpighiens, mais que néanmoins on pourra y constater un mode d'évolution cellulaire voisin de celui des épithéliums pavimenteux proprement dits.

L'épithélium cylindrique stratifié constitue le revêtement de la majeure partie des voies respiratoires. Tantôt les cellules les plus externes qui le constituent sont nues, tantôt elles sont revêtues d'une couche de cils vibratils.

Pour terminer enfin cette brève énumération des principales formes d'épithéliums, nous rappellerons que le tube digestif, du cardia à l'anus, est tapissé d'un épithélium cylindrique simple,

dont les surfaces libres sont garnies d'épaississements en forme de plateaux striés.

Reprenons maintenant l'étude plus détaillée de chacune de ces formes d'épithéliums et commençons par le plus important, l'épithélium pavimenteux stratifié.

L'épiderme cutané, type de ce genre d'épithélium, mesure $0^{mm},05$ — $0^{mm},30$ d'épaisseur et se présente sous la forme d'une lame continue semi-translucide dont la surface est plus ou moins garnie de sillons peu profonds et d'ouvertures microscopiques, par où débouchent les tubes excréteurs des glandes de la peau. Sa face interne, en rapport avec le derme, n'est point uniformément plane, mais offre de nombreuses excavations coniques assez régulièrement espacées et représentant, comme un moule en creux, des papilles dermiques qui s'y insinuent et qui les remplissent. Il en résulte que, sur une coupe verticale de l'épiderme, celui-ci apparaît, non comme une lame à faces parallèles, mais comme une zone limitée en haut par une ligne droite ou légèrement sinueuse ; en bas, par une sorte de festonnage représentant les coupes axiales ou tangentielles des espaces interpapillaires et des papilles dermiques qui se compénètrent. Les organes accessoires qui dérivent de l'épiderme et qui s'en sont différenciés pendant la période embryonnaire, les poils et les glandes pénètrent dans le derme et atteignent même parfois les limites les plus extrêmes de sa profondeur, mais conservent toujours avec l'épiderme une ligne de jonction, soit par leur canal excréteur, soit par leur follicule. De plus, tous ces organes émanant d'une prolifération épidermique se trouvent, en quelque sorte, contenus dans une enveloppe commune qui les sépare, ainsi que l'épiderme du derme sous-jacent et marque la ligne de démarcation entre le territoire épithélial et le territoire conjonctif. Cette enveloppe est la membrane basale, ou vitrée, ou *basement membrane* ou membrane propre.

La signification de la membrane basale n'est pas encore très exactement connue, et l'on n'est pas non plus d'accord sur son origine ; pour les uns, ce serait une sécrétion des cellules de la couche génératrice de l'épiderme ; pour les autres, au contraire, elle dépendrait des cellules du derme et serait, par conséquent, d'origine conjonctive. Quoi qu'il en soit, elle apparaît comme

une membrane hyaline anhyste, d'épaisseur fort variable, tantôt presque invisible, tantôt nettement limitée par un double contour très apparent. La constatation de la membrane basale au-dessous des cellules épithéliales des tumeurs, ou son absence, ont joué et jouent encore un grand rôle dans leur diagnostic histologique. Le premier symptôme de l'hétérotopie est en effet la disparition de cette membrane et l'irruption des cellules qui y sont contenues dans les éléments conjonctifs du derme. Toutefois ce caractère n'est pas toujours facile à vérifier étant données, d'une part, la minceur considérable de la membrane basale dans certaines tumeurs à évolution quasi-embryonnaire, d'autre part, les altérations consécutives du stroma conjonctif, voisin de l'épithélium. De plus nous verrons que très souvent, loin de disparaître dans certaines tumeurs susceptibles de généralisation, au plus haut degré, hétérotopiques par conséquent, la basale peut s'épaissir et prendre autour des lobules néoplasiques des proportions absolument anormales.

Immédiatement en contact avec la basale et engrenée, pour ainsi dire, sur sa surface, se trouve une couche de cellules, simple ou double, constituant la couche basilaire ou génératrice de l'épiderme. Ainsi que son nom l'indique, cette couche est destinée, par la reproduction de ses éléments, à compenser la perte incessante que subit l'épiderme, par le fait de sa desquamation continue. Les cellules de la couche génératrice possèdent les caractères communs à toutes les cellules jeunes et en pleine activité. Leur forme est allongée ou légèrement cubique, leurs dimensions sont plus grandes en hauteur qu'en largeur. Elles possèdent un protoplasma granuleux homogène, chargé de suc, et un noyau riche en chromatine, très gros par rapport au volume de la cellule qui le contient ; il en résulte que, sur une coupe verticale de l'épiderme, la couche basilaire paraît plus vivement colorée que celle qui lui fait suite et apparaît à un faible grossissement comme une zone plus dense que le derme et le corps muqueux qui la limitent des deux côtés. Le diamètre longitudinal des cellules génératrices de l'épiderme varie entre 0mm,012 et 0mm,014, celui de leur noyau est de 0mm,008.

Par suite de leur prolifération même, les cellules les plus supérieures de la couche génératrice sont repoussées en dehors et forment une assise épaisse de plusieurs rangées d'éléments, dont l'ensemble constitue la couche muqueuse de Malpighi. D'abord arrondies, les cellules de cette couche ne tardent pas à revêtir une autre forme et une autre constitution. Par suite de leur compression réciproque, elles deviennent polygonales; leur corps cellulaire augmente de volume, tandis que celui de leur noyau demeure stationnaire. En même temps apparaît dans leur protoplasma un réseau de filaments ténus qui affectent une disposition rayonnée et dont les extrémités semblent se confondre avec celles des cellules voisines, pour constituer entre tous les éléments de la couche de Malpighi un réseau d'union intercellulaire. Étroitement accolées pendant la vie, ces cellules peuvent, dans certains cas, s'écarter un peu les unes des autres, tout en restant unies par leurs filaments. Il en résulte alors l'aspect dit scalariforme que l'on constate aussi bien dans l'épiderme normal que dans les tissus néoplasiques épithéliaux, où il prend même parfois un développement extrêmement anormal et exagéré (voir pl. II, *fig.* 35). Découverte par Schrön (1863), la disposition scalariforme des éléments malpighiens a été ensuite l'objet de nombreux travaux et d'interprétations variées. Pour le premier auteur, en effet, les espaces intercellullaires n'étaient que des pores destinés à faire communiquer entre elles les cellules du corps muqueux. Aux yeux de Schultze (1864), qui parvint à isoler ces cellules et à y voir de véritables dents, celles-ci ne sont que des traces d'implantations; Bizzozero (1871), au contraire, voulait que ces dents fussent réunies par leurs extrémités, et Lott, conciliant les deux opinions, prétendit que tantôt les dents s'engainaient, tantôt elles se juxtaposaient par leurs extrémités.

C'est à M. Ranvier (1879) que l'on doit la connaissance de la structure filamenteuse intraplasmique des cellules malpighiennes et des rapports exacts de ces cellules entre elles. Le premier, en effet, il a démontré que le corps de ces cellules était formé par un plasma filamenteux dont l'orientation générale est rayonnée d'une façon un peu oblique par rapport au centre de la cellule, de telle sorte que les filaments de celle-ci

s'implantent sur une de ses faces, sortent par une autre et vont pénétrer dans la cellule voisine pour s'implanter sur une de ses faces opposées. Les éléments cellulaires de la couche muqueuse de Malpighi ne sont donc pas, selon l'expression de l'auteur, complètement individualisés ; ils constituent un tout relié par un système complexe de filaments intercellulaires.

La découverte des filaments d'union de Ranvier, confirmée par Heitzmann (1873), a servi de base à ce dernier auteur pour établir toute une théorie générale des tissus qu'il considère comme de véritables syncytiums analogues à des myxomycètes, théorie qui n'a pour s'étayer que des considérations d'ordre purement hypothétique. M. Renaut (1885), reprenant cette étude sur le sabot de l'embryon du veau, admet dans les cellules épithéliales un endoplasme et un exoplasme ou couche corticale qui serait traversé par des *fibres unitives*.

Plus récemment, enfin, M. Manille Ide (1888-90), utilisant comme matériaux d'étude soit des sabots d'embryon de veau ou de porc, soit des tumeurs épithéliales, est arrivé à des conclusions intéressantes que nous allons résumer brièvement ici. Pour cet auteur, les cellules épithéliales ne diffèrent en rien, quant à leur constitution intime, des autres cellules de l'organisme ; elles sont formées d'un réticulum et d'une membrane. La membrane débute par l'apparition au point de jonction de deux cellules qui viennent de se diviser d'une série de points brillants qui sont des épaississements du réticulum : 1° quand la limite des deux cellules est marquée par une telle figure, on a une membrane simple, ponctuée et commune à deux cellules adjacentes ; 2° la membrane commune aux deux cellules se clive, et l'on a alors deux cellules séparées par des membranes propres à chaque cellule, mais intimement appliquées l'une à l'autre de cellule à cellule ; c'est le cas lorsque les cellules ne présentent aucun lien génétique, mais n'ont que des rapports de voisinage ; 3° enfin la membrane se clive comme précédemment, mais les deux lamelles, au lieu de se séparer complètement, restent unies par des filaments ; c'est la variété des membranes propres à chaque cellule et séparées l'une de l'autre par un espace intercellulaire traversé par des ponts. Il existe donc pour M. Manille Ide trois modes d'union cellulaire de l'épithélium malpighien

résultant soit d'une séparation incomplète des cellules après leur division, soit d'un accolement de celles-ci, soit enfin d'un clivage incomplet de leur membrane commune qui, après séparation, reste unie par des filaments. C'est, en somme, l'explication par la division cellulaire de la structure observée par M. RANVIER. Nous devons toutefois remarquer qu'une déduction s'impose à la suite des faits avancés par M. MANILLE IDE, à savoir que seules les cellules à parenté histogénétique directe, c'est-à-dire celles provenant de la division d'une cellule primitivement unique peuvent présenter l'aspect scalariforme. Les autres ne pourraient offrir que des lignes de jonction continues ou par accolement. En d'autres termes, les filaments d'union ne représenteraient que les axes multiples de tout un groupe cellulaire de même origine enfilées sur ces axes comme le seraient des perles sur un écheveau. Cette manière de voir est-elle bien en harmonie avec les faits que l'on peut observer soit sur l'épiderme normal, soit sur les tissus provenant de sa prolifération pathologique? Nous ne le pensons pas. Lorsque l'on recherche sur une coupe présentant à un haut degré la texture scalariforme, l'on peut assez facilement distinguer que toutes les cellules présentent le même mode d'union par des ponts protoplasmiques, l'on cherche souvent vainement l'aspect figuré par M. IDE comme représentant le premier stade de la formation de la membrane et si on le découvre on constate souvent aussi que cet aspect est dû à une illusion, à une orientation défectueuse de la coupe par rapport à la cellule qui le présente. Faudrait-il admettre dans ce cas que toutes les cellules ainsi réunies par des ponts sont des sœurs jumelles. C'est là, on le comprend, une hypothèse matériellement et mécaniquement impossible (1).

Quelle que soit l'interprétation des apparences dues à la présence des filaments d'union du corps muqueux de MALPIGHI, ceux-ci n'en constituent pas moins un caractère évolutif fondamental de la cellule épidermique qui permet de distinguer du premier coup d'œil les néoformations épithéliales évoluant vers la forme adulte et de les séparer d'autres formes de même ori-

(1) Voir pour plus de détails au sujet de cette théorie les *Leçons sur la Cellule* d'HENNEGUY, p. 445-446.

gine dont l'évolution s'effectue dans un sens diamétralement opposé, c'est-à-dire dans le sens embryonnaire.

Les dimensions des cellules de la couche muqueuse de Malpighi, prises dans la zone moyenne chez l'homme, varient entre 0^{mm},008 et 0^{mm},012 ; celles de leur noyau est de 0^{mm},005 à 0^{mm},006. L'épaisseur totale de cette couche prise entre la couche génératrice et le *stratum granulosum* varie beaucoup suivant les régions.

Parvenues au terme le plus avancé de leur évolution, les cellules du corps muqueux, tout en conservant leur forme polygonale s'aplatissent notablement, leurs filaments d'union deviennent moins visibles, leur noyau présente moins d'affinité pour les matières colorantes. Elles revêtent peu à peu des caractères spéciaux pour constituer sous forme d'une assise simple ou double le *stratum granulosum* qui marque la transition entre l'élément vivant et l'élément mort de l'épiderme en voie de rénovation.

Les cellules du *stratum granulosum* ne sont en effet autre chose que celles du corps muqueux en voie de kératinisation. A ce moment, elles deviennent le théâtre de modifications importantes dont M. Ranvier (1879) a suivi les différentes phases. Il a constaté, en effet, que l'atrophie des noyaux et des filaments d'union s'accompagnait du dépôt dans l'intérieur du corps cellulaire d'une substance granuleuse fixant vivement le carmin et à laquelle il a donné le nom d'éléidine. Cette substance, liquide pendant la vie, peut même sourdre du corps cellulaire et se répandre au dehors à la suite des lésions occasionnées à celui-ci par le rasoir.

Le *stratum lucidum* est une zone mince immédiatement superposée au *stratum granulosum* et constituée par des cellules complètement atrophiées, à peine distinctes les unes des autres et présentant encore quelques vestiges nucléaires.

En dernier lieu enfin se trouve la couche cornée formée de cellules aplaties, lamelleuses, kératinisées, intimement unies entre elles vers la profondeur, se désagrégeant au contraire en larges écailles vers la surface. L'épaisseur de cette couche, considérable en certains points du corps comme à la plante des pieds et à la paume de la main, où elle peut

atteindre près de deux millimètres, mesure en moyenne 0mm,10.

Tel est le tableau résumé de l'évolution morphologique des cellules de l'épithélium cutané à l'état normal; nous aurons souvent l'occasion de rappeler les traits de cette évolution qui se retrouvent sous une forme souvent exagérée à l'état pathologique, et il était, pour cette raison, absolument indispensable d'en donner une vue d'ensemble. Pour les mêmes raisons, nous devons compléter ce tableau morphologique en présentant parallèlement les modifications chimiques des éléments épidermiques de leur naissance à leur mort.

Nous avons vu plus haut que les cellules de la couche basilaire offraient au plus haut degré le caractère de la cellule vivante et en pleine activité de nutrition et de reproduction : hydratation, turgescence, gros noyau riche en chromatine; suivons cette cellule dans sa marche vers l'extérieur. A deux ou trois étages cellulaires au-dessus de la couche génératrice nous voyons l'élément subir certaines modifications qui se traduisent, en présence des moyens d'investigation dont nous disposons aujourd'hui, par des réactions différentes de celles qu'il présentait un peu plus bas. Tandis qu'à ce niveau le plasma cellulaire se colorait assez vivement par les couleurs nucléophiles, il ne tarde pas à perdre cette réaction. Le noyau seul en se limitant, en acquérant des contours plus nets tranche plus vivement sur les préparations colorées. En même temps apparaît la structure filamenteuse décrite plus haut et qui semble indiquer un commencement de différenciation fonctionnelle intra-cellulaire. De la couche cellulaire à l'étage le plus élevé de la couche de Malpighi ces caractères s'accentuent progressivement, mais en somme la cellule demeure encore vivante et peut même, semble-t-il, sous l'influence de certains agents, se mettre à proliférer. La phase de régression vraie, l'acheminement vers l'atrophie commence en réalité au niveau du *stratum granulosum*. C'est à ce niveau que s'arrêtent les prolongements nerveux intra-épidermiques, à ce niveau que la cellule perd sa constitution typique, à ce niveau enfin qu'apparaissent parfois les altérations nécrobiotiques qui se manifestent sous forme de dépôts d'une substance liquide, l'éléidine (Ranvier).

L'éléidine serait donc une substance de transition entre le plasma vivant et le produit organique, amorphe, qui résulte de la perte de ses propriétés vitales, la kératine. L'éléidine est, d'après M. RANVIER, une substance liquide, très soluble dans les acides et qui, plus encore que la chromatine, fixe le carmin puisque dans une solution de picrocarminate d'ammoniaque au 1/1000 elle acquiert en quelques minutes une coloration rose très intense qui permet de la distinguer à première vue sur les coupes. Pour la mettre en évidence, l'auteur fixe des fragments de peau dans l'alcool à 90 degrés pendant un temps aussi court que possible, y pratique des coupes qu'il colore, comme nous venons de le dire, et qu'il monte dans la glycérine neutre. Avec l'hématoxyline vieille on arrive aussi au même résultat.

Nous avons pu nous convaincre que ce n'était pas seulement pour ces deux matières colorantes que l'éléidine possédait l'affinité qu'on lui connaît. Sur les coupes de peau fixées à l'alcool ou au liquide de Flemming et colorées à la safranine, l'on constate très facilement aussi la présence du *stratum granulosum* avec ses grains réfringents d'éléidine, mais il existe dans le rapport de l'intensité de coloration une différence notable. Tandis que le carmin se fixe principalement sur l'éléidine en réservant la kératine des couches supérieures, la safranine colore les éléments épidermiques d'une façon d'autant plus intense qu'ils sont plus fortement kératinisés. Il résulte par conséquent que, sur une coupe de peau traitée par ce colorant, les cellules malpighiennes sont d'un rose jaunâtre, les cellules voisines du *stratum granulosum* présentent déjà quelques granulations jaune rosé, que celles du *stratum granulosum* intensivement piquetées de rouge et qu'enfin le *stratum lucidum* et la couche cornée forment deux zones rouges superposées d'intensité croissante. Cette réaction devait être indiquée et sera souvent rappelée dans le cours de recherches où nous avons beaucoup employé les matières colorantes d'aniline. Nous devons ajouter toutefois que si l'on continue la décoloration des préparations, les substances ci-dessus abandonnent la safranine bien avant les éléments chromatiques nucléaires.

Dans les cellules du *stratum lucidum*, M. RANVIER a constaté l'existence de l'éléidine sous forme de larges flaques creusées

de vacuoles. Elle disparaît totalement dans la couche cornée. On a constaté la présence de l'éléidine dans un grand nombre de revêtements épithéliaux autres que celui de la peau. M. Ranvier l'a vue exister par place dans la muqueuse buccale et œsophagienne des vertébrés, dans la matrice des ongles, dans les cellules formatives de la moelle des poils de l'homme. Waldeyer (1882) l'aurait trouvée chez les oiseaux et les reptiles et la considère comme une substance solide, opinion contredite par Ranvier; Unna (1882) enfin pense que cette substance est analogue à la substance décrite sous le nom de hyaline par Recklinghausen et Meyer et propose de la dénommer kérato-hyaline, mais l'on ne peut s'empêcher de constater un fait général qui ressort de ces travaux, c'est que la kératinisation peut s'effectuer dans un même épithélium sans formation préalable de grains d'éléidine. Ainsi dans l'épithélium des papilles dentées de la langue du Macaque, M. Ranvier (1884) a constaté la présence de l'éléidine sur la face antérieure et non sur la face postérieure (pl. I, *fig.* 8). La surface entière de la papille est cependant recouverte d'un épithélium identique dont l'épaisseur seule varie.

En présence de ces observations, il est permis de se demander si l'éléidine ne représente pas une forme particulière de l'altération physiologique des cellules en voie de kératinisation et non un stade chimique défini et constant de cette altération.

Si l'on traite un fragment de peau par l'acide osmique, on constate avec M. Ranvier que la couche cornée seule se colore en noir, tandis que le *st. lucidum* et le *st. granulosum* sous-jacents demeurent incolores, fait que l'on peut attribuer à l'imprégnation de la première par la graisse, alors que les éléments des couches sous-jacentes encore hydratées repoussent cette dernière.

La kératine, qui constitue la couche cornée et provient de la transformation de l'éléidine, n'absorbe plus le carmin, mais se colore vivement en jaune par l'acide picrique. En présence des couleurs d'aniline, safranine, violet gentiane, elle se teint au contraire fortement en rouge ou en bleu. Il est important d'insister sur ces réactions qui trouveront de fréquentes

applications dans l'étude des altérations cellulaires dont les épithéliomes cornés sont le siège.

La kératine est insoluble dans l'éther, l'alcool, l'eau et les acides étendus bouillants, soluble ou décomposable dans les acides forts à chaud. A l'état de siccité, la kératine pure est cassante, très hygrométrique.

La couche cornée de l'épiderme n'est pas composée uniquement de kératine; il y entre une forte proportion de substances grasses et d'éléments résiduels. Mais elle tire ses propriétés essentielles de sa grande teneur en kératine.

Épithélium pavimenteux stratifié des muqueuses. — Si de l'épithélium dermique ou cutané nous passons à ceux qui tapissent certaines muqueuses, nous constatons entre eux les plus grands points de ressemblance. Même constitution, même mode d'évolution. Les cellules de la couche superficielle seules en contact avec les liquides de l'organisme subissent une fin que l'on pourrait qualifier de desquammation humide par comparaison avec la desquammation sèche de la peau. Elles tombent plus vite et plus jeunes sans avoir le temps de constituer une couche cornée. L'évolution est, au fond, si complètement identique, que les muqueuses de ce type, exposées accidentellement au contact prolongé de l'air et aux frottements, se recouvrent rapidement d'une couche cornée, plus mince que celle de la peau, mais exactement semblable à elle. On peut donc considérer ces muqueuses comme un épiderme cutané rudimentaire auquel manquerait la couche cornée, remplacée par une assise de cellules plates rangées sur plusieurs couches et dont les supérieures tombent progressivement pour faire place à celles qui viennent des couches plus inférieures.

CHAPITRE XI

Euthéliomes de revêtement.

Définition des euthéliomes de revêtement. — Papillomes dermiques. — Papillome complexe de la région sacrée. — De la face interne de la joue. — Papillomes muco-dermiques. — Papillomes muqueux.

Sous la dénomination d'euthéliomes de revêtement, nous comprenons toutes les néoplasies épithéliales de cet ordre dont l'évolution cellulaire a conservé la direction centrifuge d'une façon assez accentuée pour que leurs éléments, parvenus au terme ultime de leur existence puissent sans difficulté se séparer de la couche cellulaire qui leur a donné naissance. En d'autres termes, toutes néoplasies dont la membrane basilaire ne subit aucune rupture ou disjonction.

Les euthéliomes de revêtement peuvent se développer aux dépens de tous les épithéliums de revêtement quels qu'ils soient. Ils constituent les papillomes qui, selon la nature du revêtement qui leur a donné naissance, peuvent être soit dermiques soit muqueux. Lorsque le développement de l'épithélium s'effectue au pourtour d'une cavité close résultant d'une inclusion congénitale, nous nous trouvons en présence d'un euthéliome kystique dont la forme la plus simple se trouve représentée par les kystes congénitaux.

Papillomes dermiques. — On peut grouper sous ce terme non seulement les euthéliomes papillaires développés aux dépens de la peau, mais aussi tous ceux qui ont pour point de départ un épithélium pavimenteux stratifié comme celui de la bouche, de l'œsophage, du vagin, etc. Nous avons vu dans le chapitre

précédent que ces épithéliums possédaient le même mode fondamental d'évolution.

Au point de vue de la connaissance générale des tumeurs épithéliales cancéreuses, l'étude des papillomes est du plus haut intérêt et ne saurait sans dommage en être séparée. Ils représentent pour ainsi dire la phase la plus rudimentaire de la néoplasie épithéliale et se rattachent, ainsi que nous allons le voir, par des gradations insensibles, aux formes de proliférations qui constituent les cancroïdes. Au point de vue clinique, il n'en est pas moins aussi important de pouvoir distinguer ces formes de transition et de fixer avec quelque certitude le stade auquel s'accomplit leur évolution, ce qui ne peut s'obtenir que par leur analyse raisonnée sans l'objectif du microscope. La question de l'étiologie des tumeurs trouve enfin aussi dans la connaissance de l'origine de certains papillomes des points de repère extrêmement précieux, et pour ces diverses raisons nous devons nous y arrêter un instant.

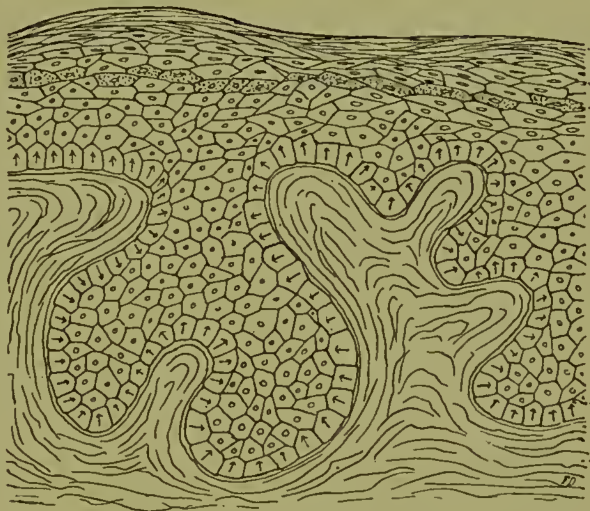


Fig. 51.
Schéma de l'euthéliome de revêtement (papillome) montrant le sens de l'orientation cellulaire.

Verrues simples et composées. Cornes. — Ces productions sont dues à une prolifération anormale de la couche de Malpighi accompagnée d'une hypertrophie consécutive des papilles dermiques qui supportent cette couche (*fig.* 51). Néanmoins l'évolution de leurs éléments épithéliaux demeurant à peu près conforme à la normale, ceux-ci accomplissent leur cycle à la façon des cellules de la peau et sont éliminés vers la surface par desquammation. La figure 52 montre nettement le sens de cette évolution; on y voit sur une coupe verticale du revêtement épithélial d'une papille que la multiplication cellulaire s'y effectue dans la couche basilaire contiguë à cette

papille et que les éléments en voie de division karyokinétique que l'on y observe offrent une orientation telle que l'axe des fuseaux est toujours perpendiculaire au plan d'implantation des cellules. Cette constatation se trouve d'ailleurs d'accord avec l'observation de M. Cornil qui, parlant de la prolifération karyokinétique dans les papillomes, fait observer que « le plus souvent la figure ovoïde du noyau est dirigée perpendiculairement à la base d'implantation des cellules lorsqu'il siège dans les profondeurs du corps muqueux de Malpighi ».

Les verrues peuvent être simples, c'est-à-dire formées d'une ou plusieurs papilles garnies d'un revêtement épithélial commun constituant une masse unique plus ou moins irrégulière. Elles peuvent présenter une kératinisation extrêmement accentuée et une cohésion de leurs cellules externes qui en font de véritables cornes. D'autres fois, au contraire, les papilles qui les constituent s'isolent les unes des autres (*fig.* 53) et la tumeur prend l'aspect végétant, d'où le nom de chou-fleur qui lui a été donné. Ce sont là des modifications absolument secondaires qui ne nous intéressent point et ne sauraient nous arrêter plus longtemps. Retenons seulement que toutes ces formes ont un caractère commun, celui de la continuité de leur couche basilaire.

Entre la verrue composée la plus typique et l'épithéliome le plus simple on peut observer tous les termes de transition. C'est là une affirmation qui, pour si hasardée qu'elle puisse paraître à ceux qui partagent l'opinion généralement admise aujourd'hui (Ziegler, t. I, trad. fr., Quénu, *Traité de chirurgie*, etc.,) n'en est pas moins basée sur des faits et par conséquent parfaitement démontrable.

La pénétration réciproque, la compénétration des bourgeons épithéliaux due à l'involution de la couche basilaire et des papilles dermiques hypertrophiées qui soutiennent cette couche peut, en effet, atteindre un degré extraordinaire de complexité sans que pour cela la continuité de celle-ci soit un seul instant compromise et sans que l'évolution de ses éléments perde son caractère centrifuge. Et cependant de telles tumeurs peuvent, en raison même de leur complexité, devenir le siège d'altérations susceptibles d'en imposer pour des néoplasies d'un degré plus

élevé dans l'échelle morbide des tumeurs et qu'il importe, par conséquent, de distinguer et d'étudier.

Papillome complexe. — Le cas décrit sous le n° 198 C. L. constitue un exemple frappant et typique de ce genre de papillomes confinant par certains de leurs caractères cliniques aux épithéliomes quoique différents de ceux-ci par leurs caractères

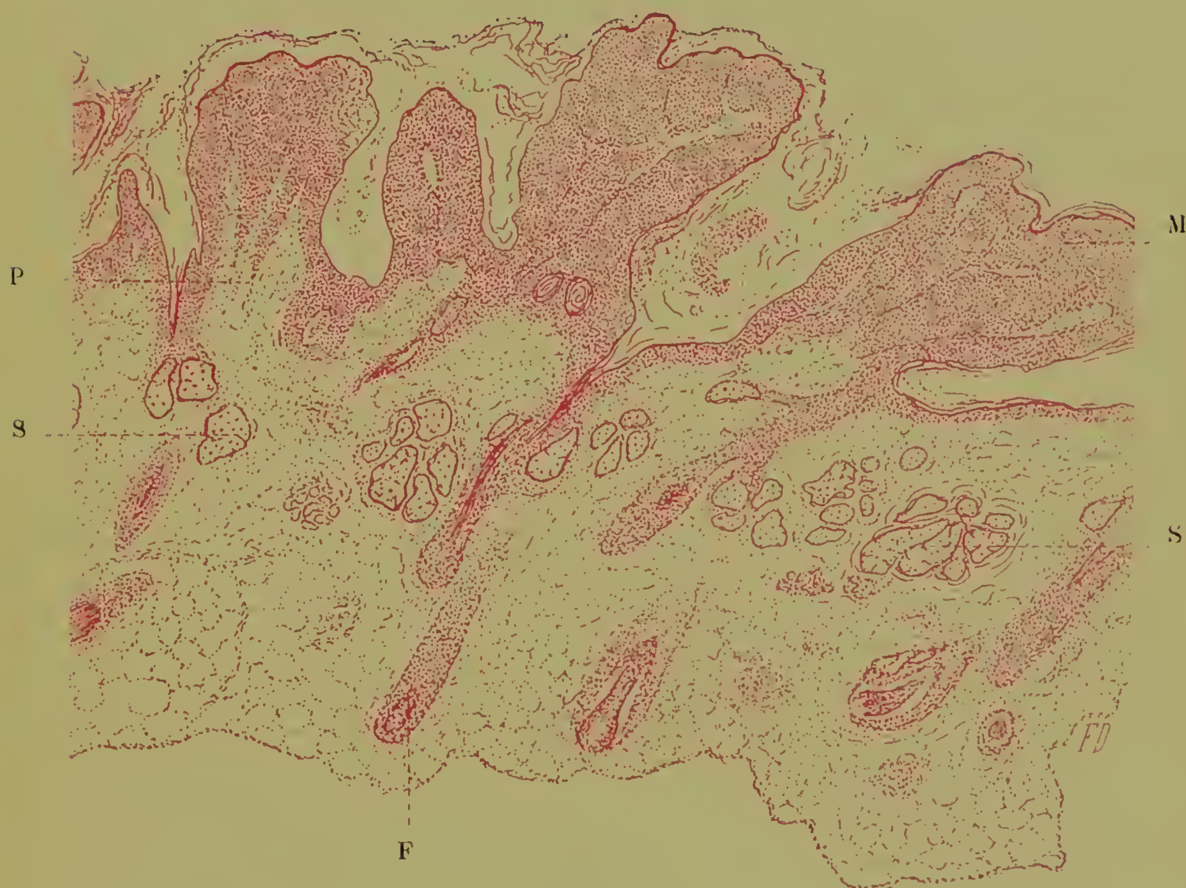


Fig. 52.

Coupe d'ensemble d'un papillome du cuir chevelu (n° 179. C. L.); P, papille dermique; M, couche de Malpighi; S, glandes sébacées; F, follicule pileux. Gross. 16/1.

histologiques. On verra en effet, en se reportant à l'observation détaillée de ce cas p. 22, que la malade qui portait cette tumeur présentait une cachexie fort accentuée, que l'accroissement du néoplasme avait été passablement rapide, que son développement finit par entraîner la mort et que tous les signes cliniques, en un mot, pouvaient faire présumer de l'existence chez le sujet d'une tumeur épithéliale de nature cancéreuse.

L'étude de cette tumeur a été effectuée au moyen de coupes verticales et transversales portant sur des végétations tout entières fixées au sublimé acétique, sur des coupes verticales *en série* de bourgeons isolés prélevés sur des végétations et fixés au Flemming et enfin sur les éléments du liquide qui s'écoulait de la tumeur, fixés par les vapeurs d'acide osmique sur lame. Les pièces d'ensemble ont été incluses au collodion et colorées à l'hématoxyline ou au carmin borique. Les pièces de détail, fixées au Flemming, ont été incluses à la paraffine et colorées à la safranine Henneguy, enfin les dissociations ont été montées dans la glycérine picro-carminée.

Examinons d'abord une coupe large à un très faible grossissement (*fig.* 54). Nous y voyons des masses épithéliales diversement ramifiées, séparées les unes des autres par un tissu conjonctif lâche, parcouru par quelques vaisseaux et contenant de nombreux amas de cellules migratrices. Parmi ces amas épithéliaux, les uns semblent isolés dans le stroma conjonctif, les autres *b* s'abouchent à la surface de la tumeur.

Si nous étudions à un plus fort grossissement les amas épithéliaux qui constituent cette tumeur, nous constatons (*fig.* 55 et pl. I, *fig.* 9) que tous présentent la même constitution, à savoir : une zone de cellules jeunes au voisinage immédiat du stroma conjonctif, séparées de celui-ci par une basale épaisse ininterrompue et, allant de la périphérie au centre des cellules épithéliales de plus en plus kératinisées, de plus en plus âgées, de telle sorte que le centre de chaque lobule épithélial se trouve formé d'un amas de cellules frappées de sénilité, gonflées et mortes. Nous avons représenté (pl. I, *fig.* 1-9) quelques-unes de ces cellules isolées obtenues par une fixation du liquide purulent émanant de la tumeur.

Il était avant tout important et intéressant de vérifier si les lobules d'épithélium ainsi constitués étaient réellement des îlots complètement isolés dans le stroma conjonctif, ou bien si ils ne représentaient que des coupes plus ou moins obliques de culs-de-sac ouverts vers l'extérieur. Les coupes en série d'un bourgeon tout entier ont permis de constater la réalité de la seconde hypothèse. Si, en effet, sur une quelconque de ces coupes l'on observe un lobule épithélial complètement isolé et

si on le suit dans les coupes avoisinantes, on constate toujours qu'à un point donné de la surface du bourgeon, le lobule épithélial vient communiquer avec l'extérieur. Nous nous trouvons donc en présence d'une tumeur de plus de cinq centimètres d'épaisseur, de dix centimètres de diamètre constituée par la compénétration réciproque de bourgeons épithéliaux et de

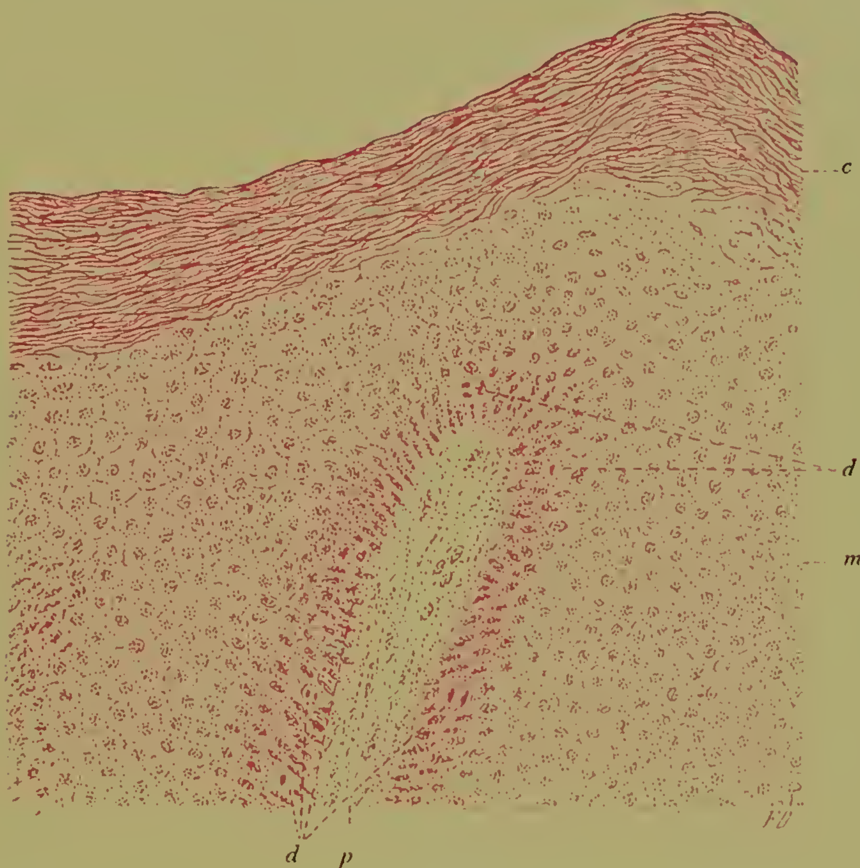


Fig. 53.

Coupe verticale d'une papille de la tumeur représentée dans son ensemble, fig. 52. c, couche cornée; M, couche de Malpighi; *d*, cellules en voie de division; *p*, papille dermique. Gross. 200/1.

papilles dermiques. Cette tumeur est une véritable forêt de papilles dermiques revêtues d'un épithélium pavimenteux stratifié et étroitement pressées les unes contre les autres, intriquées et contournées de la façon la plus variée mais non soudées entre elles. Toutes les papilles sont munies d'une couche basilaire de cellules épithéliales jeunes dont l'axe de division demeure toujours perpendiculaire à la basale qui les soutient.

Nous verrons plus loin quel est le sort évolutif des cellules qui constituent le revêtement épithélial des papilles de cette tumeur, lorsque nous étudierons dans leur ensemble les diverses manières de se comporter des éléments cellulaires des euthéliomes de revêtement; bornons-nous à faire remarquer ici que l'observation dont nous faisons mention, qui se rapporte manifestement à un papillome au sens histologique du mot, se trouve clôturée par la mort de la malade qui le portait. Cette malade est morte de cachexie sans généralisation, sans lésions fonctionnelles graves pouvant détourner l'attention et fausser les déductions. Dans ce cas, en effet, ou c'est la tumeur qui, par une action mystérieuse, occasionne la cachexie, ou, ce qui paraît plus simple et plus rationnel, c'est la résorption des produits morbides qui empoisonne l'organisme. Là se superpose cependant très probablement une action microbienne due à la présence dans les interstices de la tumeur de bactériacées saprogènes accessoires; il se peut que la malade ait succombé autant à une infection microbienne qu'à une cachexie essentielle mais l'examen des organes en a démontré l'intégrité parfaite et l'intoxication provenait seulement en tous cas de la tumeur et de la décomposition de ses produits.

La deuxième forme de papillome complexe dermique que nous allons étudier, peut être considérée comme le type le plus extrême des papillomes. De même que tous les types de transition, sa place pourrait aussi bien se trouver à la fin de ce groupe qu'à la tête des épithéliomes; toutefois son aspect nettement papillaire, sa délimitation bien accusée d'avec les tissus voisins nous permettent autant que les signes cliniques de la considérer comme un euthéliome. Il s'agit d'une tumeur de la face interne de la joue gauche (obs. n° 224, p. 26). La figure 56 montre une vue d'ensemble effectuée d'après une coupe verticale passant par le centre du néoplasme et intéressant les papilles. Ainsi qu'on peut le voir, le revêtement épithélial est continu et ininterrompu, l'évolution s'effectue du centre vers la périphérie et les cellules kératinisées forment à la surface de la muqueuse une couche protectrice qui évite l'ulcération. Et cependant un examen plus approfondi de ces cellules nous montre çà et là une tendance à l'isolement, à la globulisation.

Certains éléments semblent devancer dans leur marche ceux qui les avoisinent et se transformer plus rapidement qu'eux en kératine, il en résulte la formation de globes hyalins représentant la globulisation de cellules isolées et comme trop hâtives.

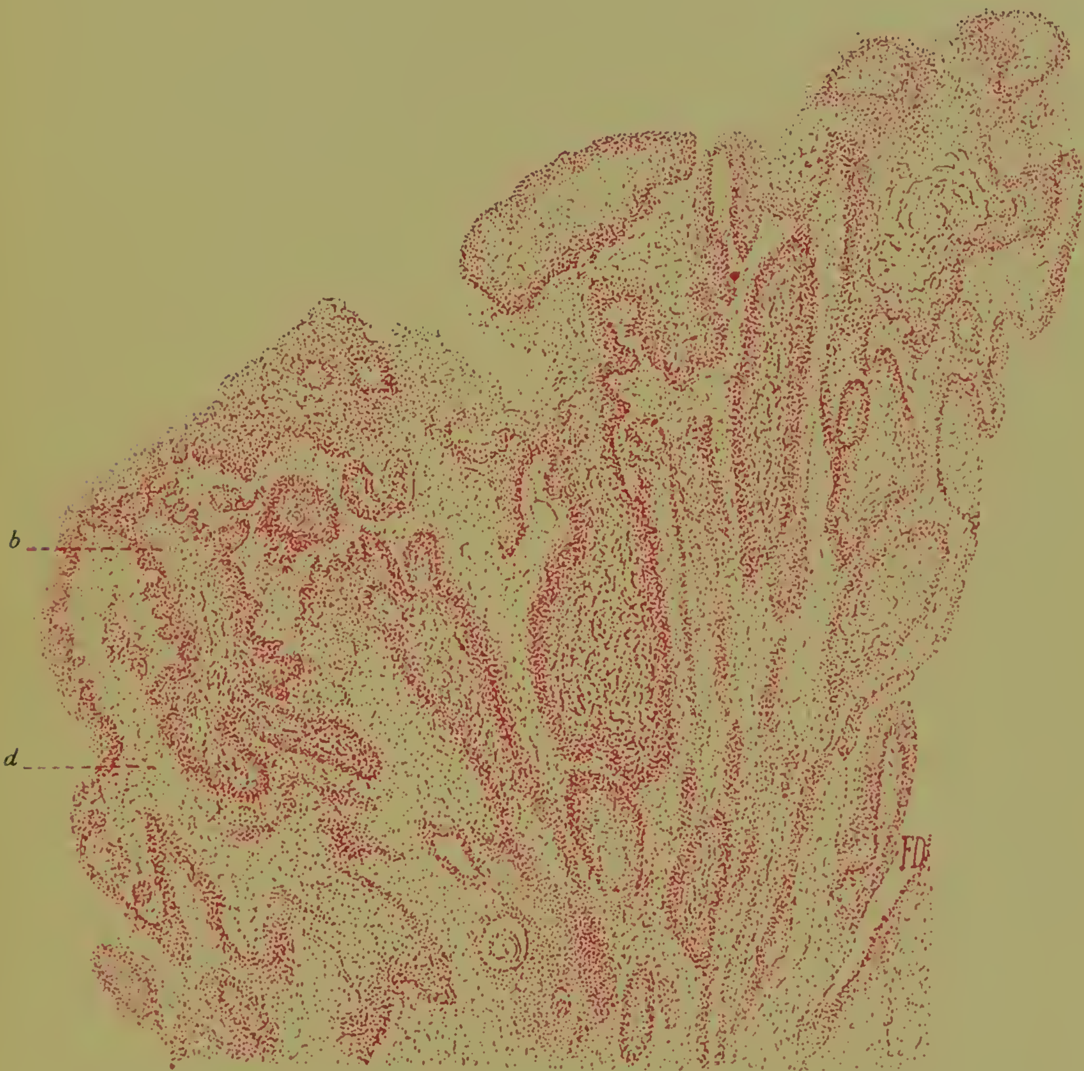


Fig. 54.

Coupe d'ensemble d'un fragment d'un papillome complexe de la région sacrée (198. C. L.). *b*, espace interpapillaire communiquant avec l'extérieur; *d*, papille dermique. Gross. 16/1.

Ces cellules sont très intéressantes à étudier, nous en reprendrons tout à l'heure l'examen plus complètement, nous les comparerons à celles du papillome de la région sacrée et nous verrons quel lien génétique les relie à celles-ci aussi bien qu'à d'autres dont nous aurons bientôt l'occasion de parler.

Papillomes muco-dermiques. — Nous avons vu que certains épithéliums, comme celui qui recouvre la muqueuse de la vessie et de la portion membraneuse du canal de l'urèthre, présentaient des caractères communs à ceux des épithéliums franchement muqueux. Nous avons assez longuement établi ces caractères pour ne pas être obligé de revenir ici sur la nécessité de placer les tumeurs dérivant de ces épithéliums dans un groupe intermédiaire parallèle à celui que forment ceux-ci dans la classification histologique normale et nous entrerons de plain pied dans le sujet en étudiant un papillome développé aux dépens de la muqueuse vésicale.

Le caractère le plus frappant des papillomes vésicaux c'est la netteté de leur orientation cellulaire. Comme ils sont constitués par des cellules morphologiquement analogues à celles de l'épithélium normal, que celles-ci présentent — à l'exception des plus superficielles — la forme de fuseaux ou de raquettes, rien n'est plus net et plus démonstratif que l'agencement d'un revêtement constitué par ces cellules. Sur une coupe longitudinale d'une papille isolée, il est facile de constater la présence d'un axe conjonctif très mince, extrêmement vasculaire, formé d'un tissu lâche limité par une membrane basale d'épaisseur variable, mais toujours assez facile à discerner grâce à sa régularité. Perpendiculairement à cette membrane basale sont implantées des cellules fusiformes dont la première rangée représente la couche basilaire; toutefois cette dernière ne se montre pas ici avec la netteté qu'elle nous offre dans les épithéliums dermiques vrais; dans l'épithélium des papillomes vésicaux, la couche basilaire est indiquée par une zone de cellules plus densément pressées que celles des couches supérieures et dont le corps cellulaire présente un peu moins de développement par rapport à celui du noyau. Les cellules des couches supérieures sont de même peu différenciées de la profondeur à la surface et celle-ci est assez brusquement limitée par une ou deux assises de cellules aplaties.

En certains points de la tumeur, les cellules épithéliales du revêtement papillaire prennent un aspect spécial qui dans certains cas peut, semble-t-il, s'étendre à toutes les cellules d'une tumeur, aspect que nous retrouvons chez d'autres

néoplasmes épithéliaux d'ordres les plus divers et qui a paru assez caractéristique à M. ALBARRAN (1892) pour nécessiter la création d'une classe de néoplasmes *à cellules claires* (p. 77, *fig.* 15). M. ALBARRAN constate d'ailleurs (p. 78) que ce caractère peut se rencontrer seulement par places dans des tumeurs normalement constituées partout ailleurs. C'est le cas dans le papillome que nous avons sous les yeux. Il résulte simplement d'un épaississement de la membrane cellulaire accompagné d'une raréfaction du plasma et d'une atrophie plus ou moins accentuée du noyau. On peut considérer cette apparence comme une forme de dégénérescence particulière, une sorte de kératinisation sur place des membranes cellulaires d'un groupe plus ou moins vaste d'éléments. Je ne pense donc pas qu'il y ait lieu d'en faire un type néoplasique normal. La question rentre d'ailleurs dans celle de l'évolution cellulaire et nous y reviendrons tout à l'heure.

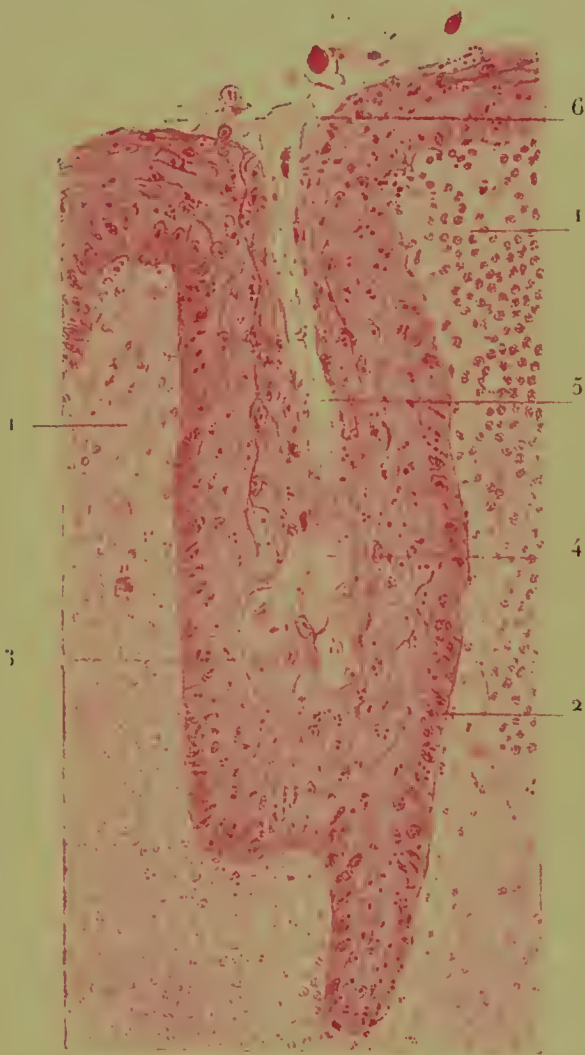


FIG. 55.

Coupe verticale d'un espace interpapillaire de la tumeur précédente. 1, stroma; 2, couche basilaire; 3, coupe transversale d'un bourgeon; 4, accumulation de cellules cornées polygonales; 5, cellules en voie d'exfoliation; 6, cellules résiduelles rejetées vers la surface. Gross. 150/1.

Les papillomes mucodermiques si fréquents sur la muqueuse vésicale paraissent assez rares dans les autres régions de l'organisme où se trouve un épithélium cylindrique stratifié; ceux qui siègent dans les fosses nasales semblent affectionner de préférence la région vestibulaire où

l'épithélium est pavimenteux stratifié; je ne connais point, personnellement, d'exemple de papillome de la trachée.

Papillomes muqueux. — Pour compléter le tableau des papillomes développés aux dépens des trois sortes d'épithéliums dermique, muco-dermique et muqueux, il nous reste à étudier ceux qui prennent naissance sur les muqueuses revêtues d'un épithélium cylindrique simple.

La forme la plus simple de ces papillomes est celle que l'on peut voir apparaître sur la muqueuse de l'estomac à la suite de gastrites chroniques prolongées. Je n'ai malheureusement jamais eu l'occasion de rencontrer un cas de ce genre et me borne à transcrire ici la description qu'en ont donné MM. Cornil et Ranvier. « Si l'inflammation chronique persiste pendant un certain temps, la surface de la muqueuse bourgeonne, le tissu fibro-vasculaire qui sépare les glandes envoie du côté de la surface libre des prolongements en forme de villosités dans lesquelles se trouvent des amas vasculaires. L'épithélium cylindrique n'est pas visible à la surface de ces végétations papillaires, car il est toujours tombé vingt-quatre heures après la mort » (p. 283).

Si dans la plupart des cas le papillome se différencie aisément des tumeurs malignes par son aspect et son évolution, sa détermination histologique est quelquefois beaucoup plus délicate à préciser. Cela tient, ainsi que le font très justement remarquer MM. Cornil et Ranvier, à ce que très souvent les sections portant un peu obliquement sur les bourgeons épithéliaux interpapillaires en imposent pour des coupes de lobules d'épithéliome (*fig.* 55, 3). Or nous avons vu plus haut que la caractéristique du papillome c'est de présenter une couche génératrice continue sans pédiculisation ni étranglement de ses diverticulums. La constatation de ce dernier caractère suffit, mais est indispensable pour éclairer le diagnostic et c'est ce caractère qu'il est précisément difficile de rechercher et d'établir. Il existe cependant pour cela un procédé extrêmement sûr qui consiste à inclure le fragment à examiner dans la paraffine et à y pratiquer des coupes perpendiculaires *en série*. Pour peu que les diverticulums épithéliaux soient un peu compliqués, l'on

trouvera sûrement, dans les coupes, des amas séparés que l'on pourrait considérer comme de vrais îlots d'épithéliome lobulé;

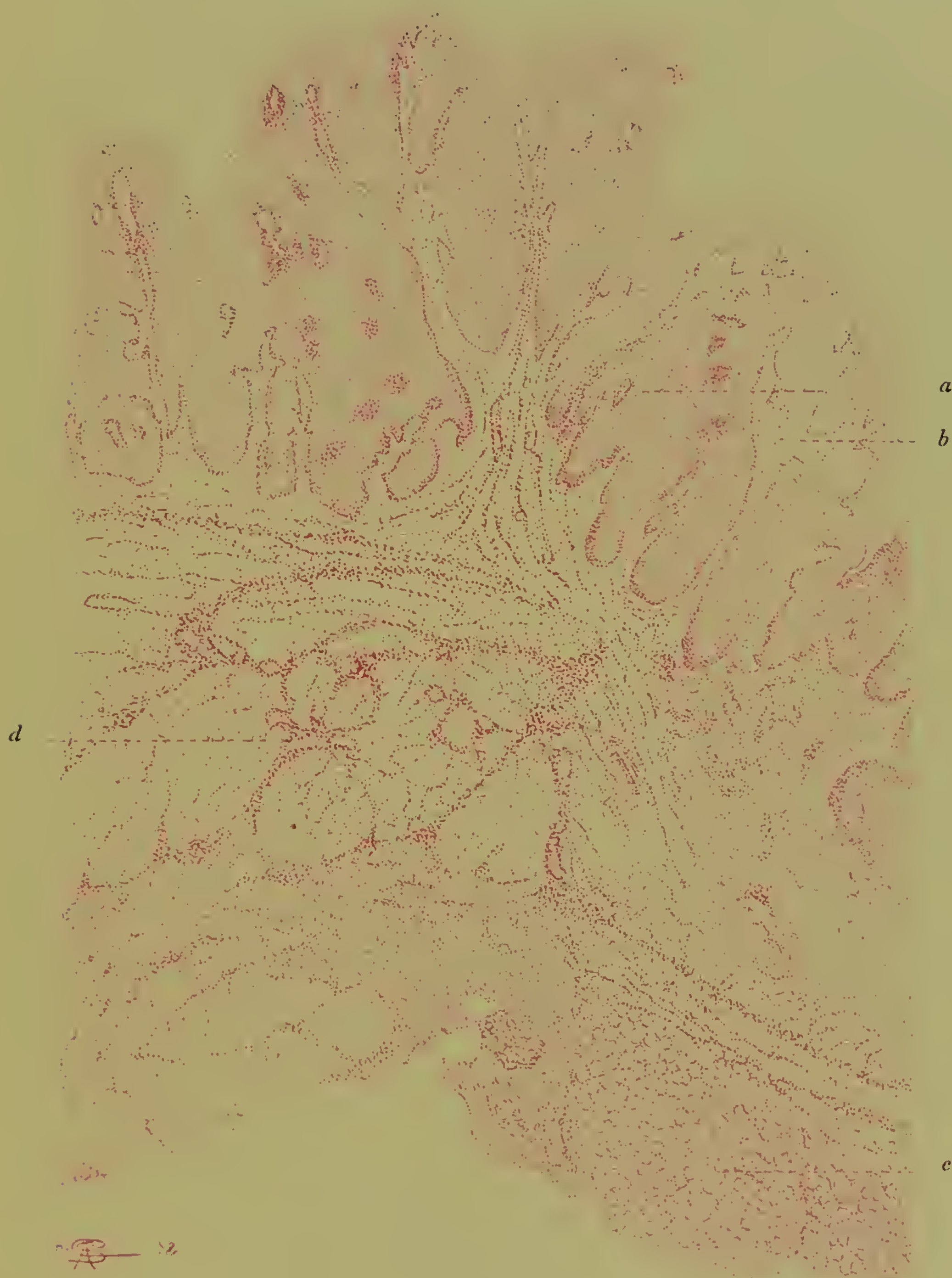


Fig. 56.

Coupe d'ensemble d'un papillome de la face interne de la joue (224 C. L.). *a*, lobules épithéliaux; *b*, stroma conjonctif; *c*, glandes salivaires erratiques; *d*, lobules de graisse. Gross. 16/1.

mais il suffira alors de suivre le même îlot sur les coupes

régulièrement sériées pour s'assurer ou bien qu'il est réellement isolé (épithéliome) ou bien qu'il ne représente que la coupe oblique ou transversale d'un bourgeon épithélial en connexion avec la couche de Malpighi (papillome).

Albarran (p. 81) donne comme caractère distinctif des papillomes et des épithéliomes le fait que, dans les premiers, il n'existe de tissu conjonctif qu'au centre des lobules épithéliaux, tandis que, dans les épithéliomes, le tissu conjonctif se trouve à la périphérie de ceux-ci. Ce caractère est parfaitement exact, mais ne l'est qu'en partie. Dans un épithéliome quelconque il peut exister du tissu conjonctif aussi bien au centre des lobules qu'à leur périphérie. Dans un papillome, au contraire, du fait même de la continuité de sa couche basilaire, il ne peut exister entre les papilles que des espaces vides ou des débris épithéliaux.

CHAPITRE XII

Épithéliomes de revêtement.

Caractéristique des tumeurs du type épithéliome. — Globes cornés, leur évolution. — Épithéliomes de revêtement pavimenteux adultes. — Épithéliomes pavimenteux embryonnaires. — Épithéliomes muqueux cylindriques stratifiés des muqueuses.

Dans le chapitre précédent, il a été question des néoplasmes d'origine tégumentaire qui évoluaient dans la direction centrifuge et qui, malgré leurs involutions plus ou moins variées dans le derme sous-jacent, en demeuraient toujours séparés, comme les épithéliums normaux, par la membrane basale ou *basement membrane*. Aujourd'hui, nous allons faire un pas de plus et aborder les tumeurs de même origine, chez lesquelles la désorientation s'est accentuée au point de provoquer l'inclusion dans le tissu conjonctif dermique d'amas épithéliaux isolés, mais encore orientés, si l'on envisage la masse des cellules qui les constituent. Il est bien évident, toutefois, que, ainsi que nous l'avons

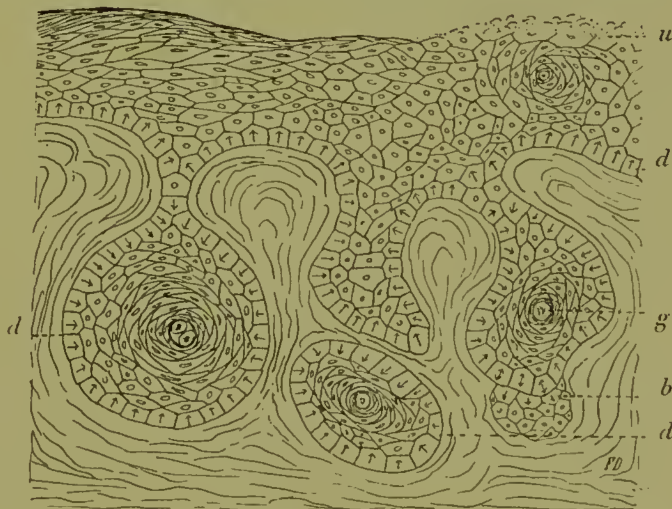


FIG. 57.
Schéma de l'orientation de la division cellulaire dans l'épithéliome de revêtement. *u*, point ulcéré; *d*, couche basilaire du globe épidermique; *b*, bourgeon en voie de prolifération.

vu à propos des euthéliomes, cette désorientation peut être plus ou moins accentuée et donner naissance, d'une part, à des tumeurs très voisines de ces derniers; d'autre part, à des formes voisines des carcinomes.

A partir des épithéliomes, nous voyons intervenir une cause de complication plus apparente heureusement que réelle, cause au sujet de laquelle nous avons fait déjà allusion dans le chapitre relatif à l'orientation cellulaire et que nous avons étudiée plus longuement dans le chapitre VII. Je veux parler du stade évolutif auquel se fixe et sous lequel se développe une tumeur. Pour éviter toute confusion, cependant, il suffit d'envisager, dans chaque degré de désorientation, deux types bien nets d'évolution, l'un allant vers le type adulte, l'autre vers le type embryonnaire, mais il ne faut pas en même temps perdre de vue que ces types ainsi envisagés ne sont que des degrés choisis pour la commodité de la description dans deux séries continues et parallèles reliées elles-mêmes entre elles par des termes de passage et de transition.

Les épithéliomes se développent aussi bien aux dépens des épithéliums malpighiens de la peau, de la bouche, de l'œsophage, etc., qu'aux dépens des épithéliums muqueux cylindriques stratifiés. Nous commencerons par l'étude des premiers, nous les suivrons dans leurs deux modes d'évolution et ensuite nous procéderons à l'examen comparatif des seconds.

Épithéliomes de revêtement pavimenteux adultes. — La forme la plus simple de ce genre de tumeurs est évidemment celle dans laquelle on retrouve le plus complètement la succession normale des stades évolutifs de la cellule épithéliale, c'est-à-dire la couche basilaire, la couche de Malpighi et la couche cornée. Nous avons vu, en étudiant les papillomes du type le plus compliqué que cette succession s'y retrouvait de la façon la plus frappante. Si nous supposons que certains bourgeons de ces papillomes, tout en conservant la structure qu'on vient de leur voir, s'isolent dans le tissu dermique par un étranglement de leur couche basilaire, de telle sorte que celle-ci circonscrive une sphère plus ou moins irrégulière, il nous sera facile de concevoir que désormais les éléments produits par la multiplication de cette couche basilaire se trouveront nécessairement

poussés vers un point central unique et qu'il en résultera un agencement concentrique de cellules d'âge, de plus en plus

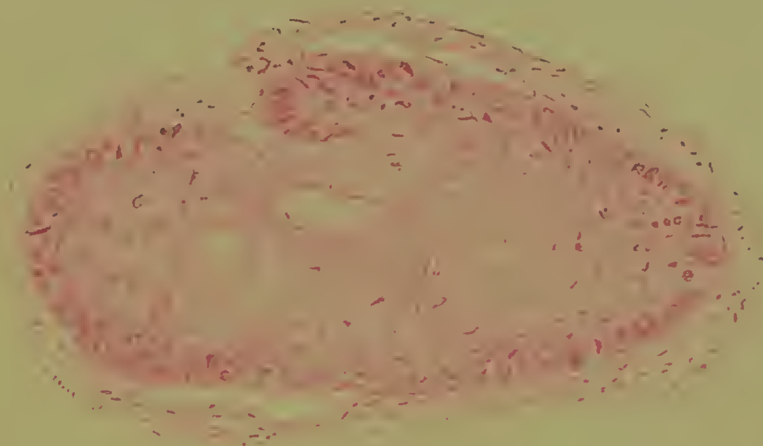


Fig. 58.
Ilot épithélial entouré d'une couche de cellules jeunes en voie de prolifération et dont le centre est en voie d'atrophie. Gross. 150/1.

avancé, aboutissant à la formation d'une couche cornée également concentrique ou globe épidermique (*fig.* 57, 58). Cette

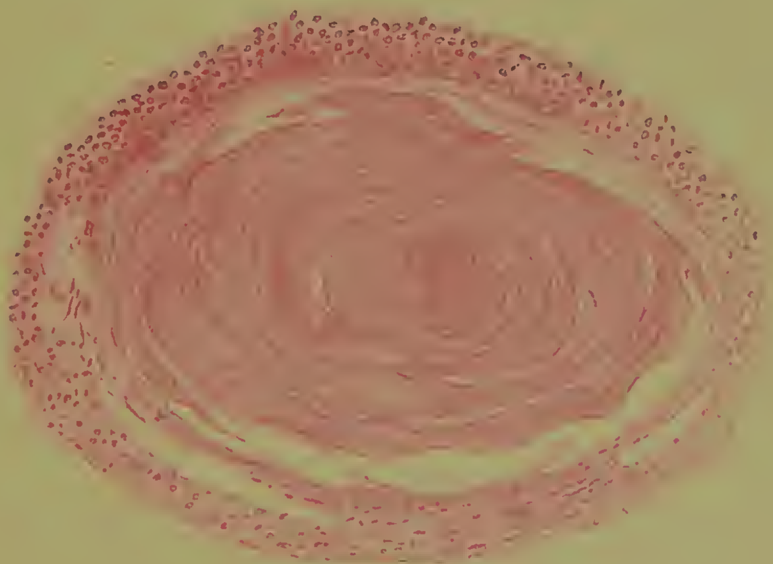


Fig. 59.
Ilot épithélial complètement kératinisé et transformé en volumineux globe corné sans couche basilaire susceptible d'en accroître la masse. Gross. 150/1.

disposition se trouve sous une forme, pour ainsi dire schématique, dans un grand nombre d'épithéliomes de la peau, de la

lèvre, de la face interne de la joue, etc. On y voit alors des sphérules (pl. I, *fig.* 13, 14) dont le centre est occupé par un globe épidermique, fortement coloré en rose par la safranine, en jaune par l'acide picrique et dont la périphérie présente une couronne de cellules jeunes en pleine période d'accroissement et de multiplication.

Dans la majeure partie des cas, cependant, la désorientation partielle de l'épithélium basilaire n'arrête point là ses manifestations, ou du moins celles-ci revêtent des formes plus compliquées et plus variées, quoique fondamentalement identiques.

Tantôt, la kératinisation atteint successivement toutes les cellules d'un îlot épithélial, jusques et y compris la couche basilaire de celui-ci; il en résulte alors un globe corné, inclus dans du tissu conjonctif et désormais incapable de se développer et de s'étendre (*fig.* 59). Quand cette forme atrophique prédomine dans une tumeur, il peut se produire de véritables alvéoles remplies d'une matière jaunâtre analogue à celle de certains kystes sébacés et qui n'est constituée que par des cellules épithéliales kératinisées et plus ou moins altérées. Dans un épithéliome de la lèvre (n° 60) que j'ai eu l'occasion d'examiner, le processus était si singulièrement exagéré, qu'une tranche verticale de la tumeur, lavée dans l'eau, laissait voir de véritables mailles d'un tissu conjonctif résistant, assez dense, dans lequel étaient primitivement contenues des masses épithéliales friables que la moindre pression suffisait à faire sourdre sous forme de vermicules. Une tumeur de cette nature serait fatalement destinée à disparaître, ou tout au moins, à demeurer stationnaire après une certaine période d'accroissement, si le renouvellement de ses tissus ne se faisait d'une façon continue par le développement toujours plus étendu des masses d'épithélium jeunes émanant de bourgeons produits par les couches basilaires avant leur complète atrophie, bourgeons que l'on retrouve toujours entre les globes cornés arrivés au terme ultime de leur évolution.

On peut, semble-t-il, assister, dans certains cas, à un véritable arrêt de la production néoplasique, et bien que je n'aie jamais eu l'occasion d'étudier de tumeurs de cette nature, je pense pouvoir ranger ici les épithéliomes perlés, caractérisés par la présence de boules cornées, sèches, brillantes, isolées

dans un stroma conjonctif, caractérisés aussi par la lenteur de leur évolution et la bénignité de leur pronostic. Pour l'étude de ces tumeurs, je ne puis que renvoyer aux travaux des auteurs qui les ont rencontrées et décrites. Elles sont, sinon rares, du moins assez peu gênantes pour ne pas nécessiter l'intervention du chirurgien. MM. Cornil et Ranvier disent n'en avoir observé que trois cas.

D'autres fois, et le plus souvent, les bourgeons épithéliaux intra-dermiques présentent à la fois un accroissement rapide de la couche basilaire vers la profondeur et une kératinisation centrifuge des centres de ces bourgeons. Ceux-ci affectent alors les formes les plus variées, les anastomoses les plus diverses, mais de place en place, dans leur épaisseur se trouvent des globes épidermiques complets, qui attestent à la fois et du stade évolutif de la tumeur qui les a produits et de son caractère de désorientation. Nous verrons plus loin, en parlant des carcinomes, que certains d'entre

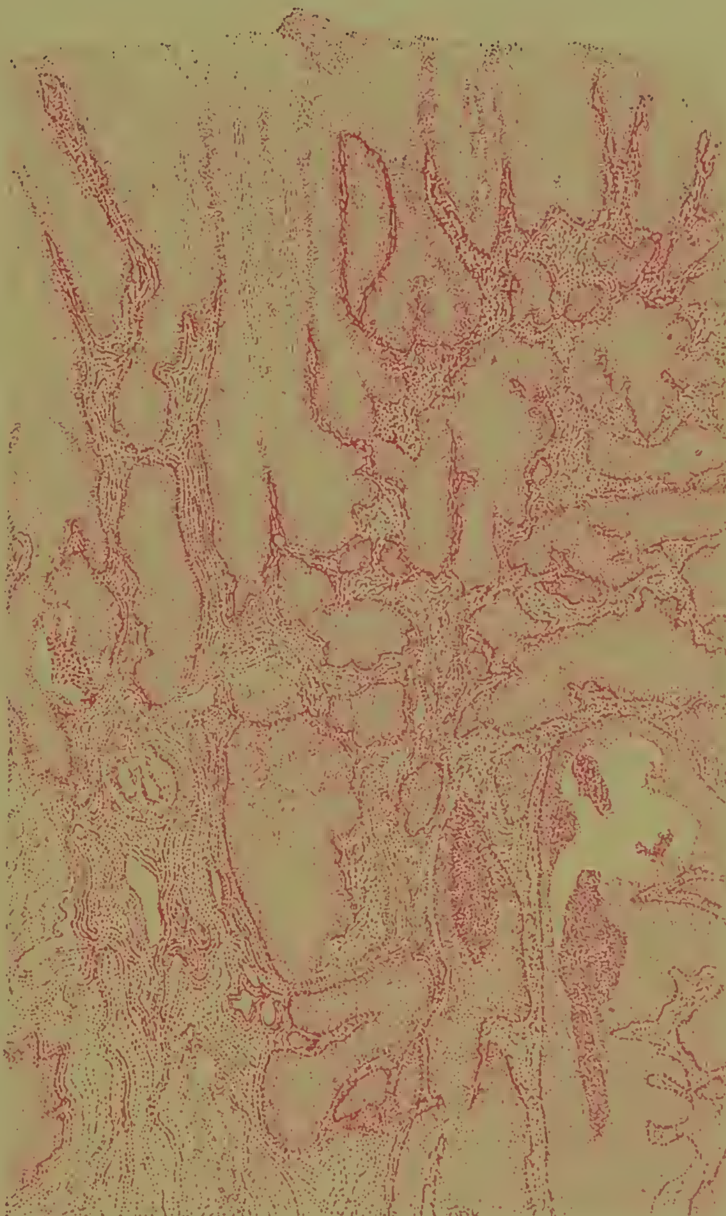


Fig. 60.
Épithéliome de la langue, 85. C. L, coupe d'ensemble verticale de la tumeur. Gross. 40/1.

eux peuvent présenter aussi des globules épidermiques, mais remarquons bien ici, et n'oublions pas que ce qui caractérise l'épithéliome pavimenteux adulte, tel que nous le comprenons et le distinguons, c'est, d'une part, la discontinuité de la couche basilaire de ses masses épithéliales, et d'autre part, l'orientation assez accentuée encore de ces masses, pour présenter de leur périphérie à leur centre la succession chronologique normale de la cellule épithéliale.

Nous trouvons, dans le cas n° 191, un terme de transition très intéressant entre ces formes à désorientation incomplète

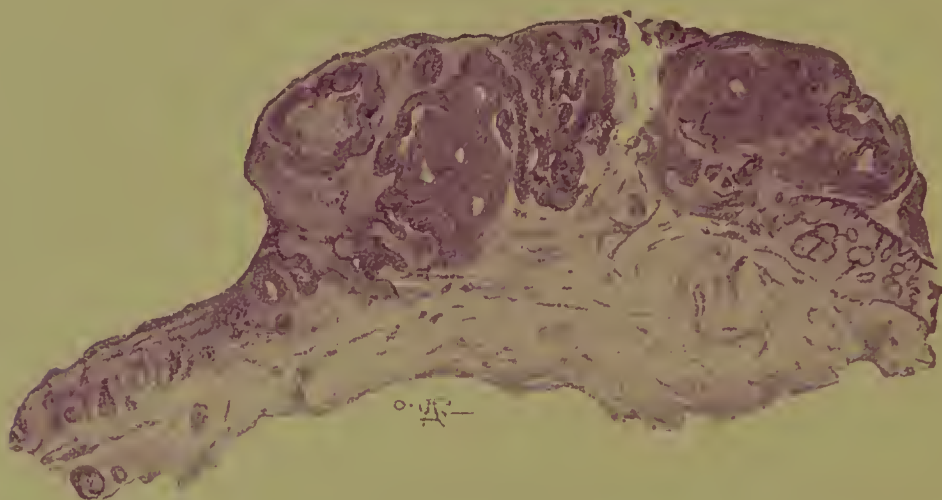


Fig. 61.
Épithéliome de la peau de la tempe, 191. C. L, coupe verticale de la tumeur vers un de ses bords. Gross. 16/1.

et le carcinome adulte proprement dit. Là, en effet, les amas épithéliaux qui constituent le néoplasme possèdent encore une couche basilaire assez fortement indiquée; la prolifération cellulaire évolue de la périphérie de chaque îlot vers son centre, mais à partir du moment où la cellule est repoussée hors de la couche basilaire par le développement de ses sœurs plus jeunes, elle évolue pour son propre compte et atteint le terme de son existence, c'est-à-dire la kératinisation sans lien aucun avec ses voisines; il en résulte alors une accumulation de sphères de kératine dont chacune est le dernier vestige d'une cellule parvenue à son complet développement.

Il ne sera pas sans intérêt, après avoir décrit les types

d'épithéliomes que nous venons de passer en revue, d'examiner à quoi ils correspondent dans la classification des principaux auteurs classiques qui se sont occupés des tumeurs épithéliales. La comparaison aura l'avantage de mieux préciser les faits



Fig. 62.

Coupe totale verticale d'une lèvre inférieure atteinte d'épithéliome, 12.C. L. La région externe, qui présente des coupes de poils et de glandes sébacées, est à gauche de la figure. Gross. 16/1.

dans la pensée de ceux qui ont étudié ces auteurs et en ont adopté les idées. Pour la plupart des anatomo-pathologistes, la présence des globes épidermiques dans une tumeur épithéliale est la caractéristique de l'épithéliome lobulé adulte, et, bien que l'on retrouve facilement dans leurs figures et dans leurs descrip-

tions les types que nous avons distingués, ils n'établissent aucune différence entre les néoplasies à globes épidermiques.

Bien que les figures de Thiersch soient très belles et très démonstratives, il est à peu près impossible d'y retrouver l'indication de l'orientation cellulaire. Le grossissement employé permet mieux de saisir l'anatomie générale des tumeurs que d'en étudier la structure intime. On peut facilement, par contre, dans les figures de MM. Cornil et Ranvier, Ziegler, Thin, etc., constater que ces savants ont bien vu et exactement reproduit la couche basilaire épithéliale autour des masses de certains de leurs épithéliomes lobulés. Telles sont, par exemple, les figures 147, 148 du traité de MM. Cornil et Ranvier aux yeux de qui, cependant, les épithéliomes lobulés de la peau, de la lèvre, de la langue ne constituent qu'une seule et même forme dont la gravité clinique est plutôt subordonnée au siège du néoplasme qu'à sa constitution histologique. Les faits observés par nous ne nous permettent point d'adopter dans son ensemble cette manière de voir, puisque nous séparons, d'une part, des épithéliomes lobulés certains papillomes et, d'autre part, certains carcinomes qui, tout en évoluant à un stade identique, au stade adulte, offrent des degrés de désorientation bien différents, desquels dépend entièrement leur gravité clinique et notamment leur tendance à la généralisation à la production de tumeurs métastatiques. La même observation s'applique à la manière de voir de Ziegler, qui (*fig.* 143-146) représente des coupes de cancers de la peau avec une couche basilaire encore bien nette et les range cependant avec les carcinomes, sous le nom de cancers à cellules épithéliales plates. Nos épithéliomes pavimenteux adultes ne correspondent donc qu'à une partie des épithéliomes lobulés de Cornil et Ranvier et des carcinomes dermiques de Ziegler. Ils comprennent très probablement aussi les épithéliomes perlés à évolution si bénigne et si lente, dont Cornil et Ranvier font une espèce à part qu'ils rangent à côté de l'épithéliome lobulé.

Épithéliomes pavimenteux embryonnaires. — Lorsque, au lieu d'évoluer vers l'état adulte, les bourgeons épithéliaux émanant de la prolifération néoplasique de la couche basilaire de l'épithélium pavimenteux conservent la forme de cellules jeunes,

lorsque par conséquent ces bourgeons demeurent à l'état embryonnaire que nous leur avons vu présenter normalement chez le fœtus pour la formation des glandes, l'épithéliome qu'ils constituent revêt lui-même la forme dite embryonnaire. Sous cette forme, si la couche basilaire persiste au pourtour des bourgeons, nous assistons à une évolution à peu près identique, quant à sa désorientation, à celle que nous avons vu se produire dans l'épithéliome pavimenteux adulte à globes épidermiques complets.

Le cas n° 50 nous fournira un exemple d'autant meilleur de ce

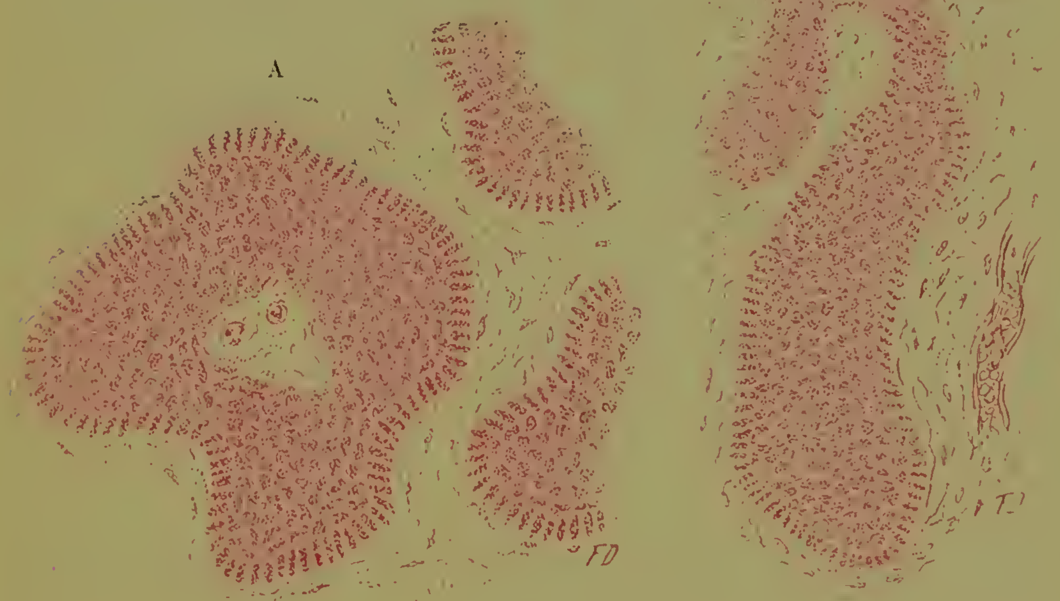


Fig. 63.

Épithéliome de la peau de la joue (50. C. L). A, coupe transversale d'un lobule. B, coupe verticale de la peau et d'un diverticulum néoplasique émanant de la prolifération anormale de sa couche basilaire. Gross. 150/1.

genre de tumeurs, que nous pourrons, par un heureux hasard de préparation, observer en certains points de la préparation le retour de certains îlots épithéliaux vers l'état adulte et la formation de globes épidermiques. La figure 63 représente une vue d'ensemble destinée à montrer la disposition et l'orientation générales des cellules ; on y voit que les bourgeons et les îlots d'épithéliome sont constitués par des amas de cellules très uniformes, comme taille et comme aspect, que les cellules

bordantes, plus allongées que les autres conservent une orientation parfaite par rapport au centre de l'îlot, que les extrémités de leurs grands axes sont toutes dirigées vers ce centre. Lorsque les îlots épithéliomateux ont acquis une certaine taille, les cellules qui en forment le centre et qui, par le fait même de leur orientation, ont atteint le terme de leur évolution, subissent la dégénérescence fatale pour toute cellule épithéliale qu'elle appartienne à un épithélium ou à un épithéliome. Cette dégéné-

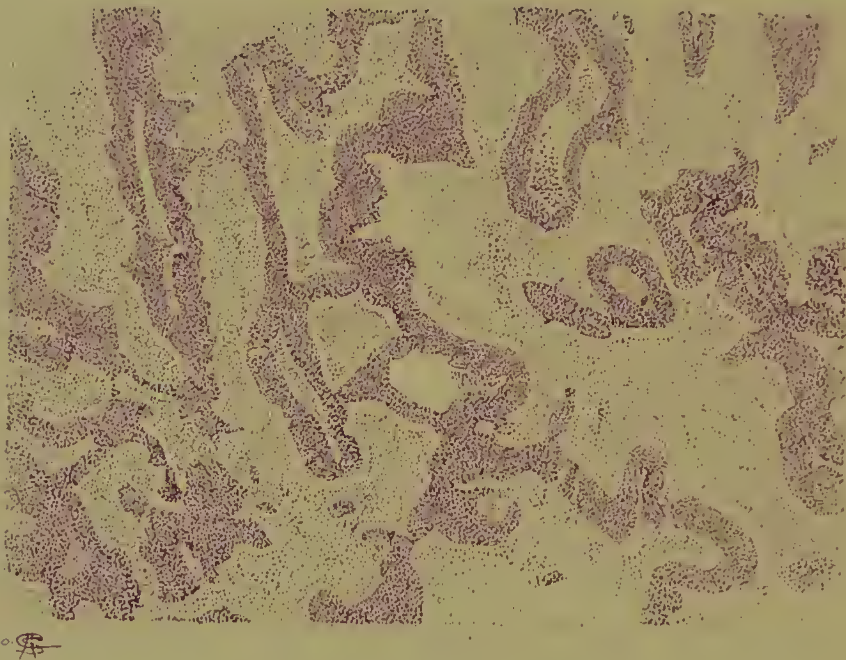


Fig. 64.
Épithéliome de la peau (sous-oculaire) (87. C. L). — Vue d'ensemble. Gross. 16/1.

rescence, dans le cas que nous examinons, peut être ou muqueuse et alors le centre des îlots apparaît comme une cavité remplie de filaments incolores avec des vestiges nucléaires épars, ou se rapprocher davantage de la dégénérescence kératinique. Dans ce dernier cas, les îlots montrent à leur centre un amas plus ou moins rétracté d'une substance claire, homogène, fortement colorée par les couleurs d'aniline et par la safranine en particulier. En certains points de la coupe même, l'on voit des îlots épithéliomateux qui, au lieu d'évoluer dans le sens embryonnaire, ont subi la kératinisation franche et sont parvenus au stade de globes épidermiques complets. Cette coïncidence des deux formes dans une seule

et même tumeur montre bien quelle étroite parenté les réunit et démontre en même temps l'origine purement épidermique de notre tumeur. Mais ce n'est point la seule preuve de cette origine. La tumeur était encore revêtue en certains endroits

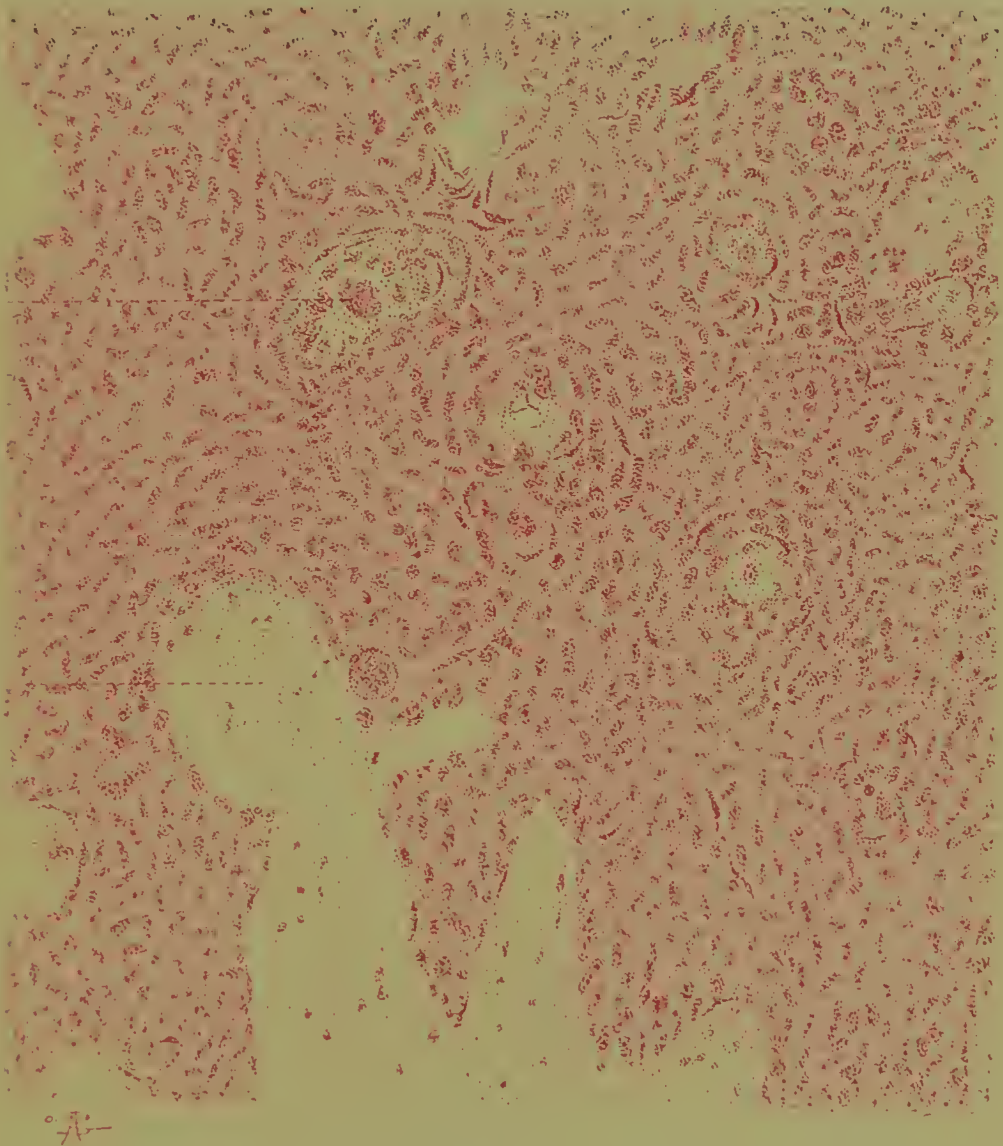


FIG. 65.

Une portion plus grossie (150/1) de la préparation précédente, montrant l'orientation concentrique des cellules embryonnaires constitutives du néoplasme.

de l'épiderme aux dépens duquel elle s'était développée. Or, en des points assez nombreux d'une même coupe, on peut voir un bourgeon identiquement semblable à ceux qui se trouvent situés plus profondément à partir de la couche basilaire

épidermique, s'étrangler au voisinage de cette couche et tendre de la sorte à former un nouvel amas épithéliomateux isolé. De plus, si sur une coupe transversale d'ensemble de la tumeur on cherche quel est le siège des glandes sudoripares, on ne tarde pas à constater que la couche glandulaire qu'elles constituent se trouve uniformément refoulée dans la profondeur par le développement des masses épithéliales formées entre elles et la couche basilaire épidermique. On peut aussi suivre assez facilement l'atrophie progressive des glandes sébacées et l'envahissement du tissu néoplasique.

L'orientation cellulaire que nous voyons si nettement indiquée dans le cas précédent peut, tout en conservant encore un certain degré de régularité vers les centres, subir une déviation un peu plus grande qui aboutit alors à la formation de tourbillons ou de nids cellulaires inclus dans des masses épithéliales encore entourées elles-mêmes d'un vestige plus ou moins marqué de couche basilaire. Tel est, par exemple, le cas n° 87 dont nous donnons, figure 64, une vue d'ensemble à un très faible grossissement, et, figure 65, une image plus fortement grossie. Il s'agit encore d'un épithéliome de la peau. Ainsi qu'on peut le voir en divers points de la figure 65, la désorientation incomplète aboutit à la formation de cellules embryonnaires en nids qui rappellent par leur disposition celle des globes épidermiques, mais qui aussi, étant donnée leur évolution, n'arrivent jamais à la kératinisation. Il est curieux de mettre en parallèle ce cas à évolution embryonnaire bien franche, et le cas 191 que nous avons décrit plus haut; on voit, par leur simple comparaison, deux degrés identiques de désorientation profondément différenciés l'un de l'autre par le mode d'évolution de l'un, dans le sens embryonnaire, de l'autre dans le sens adulte.

Les épithéliomes pavimenteux embryonnaires correspondent pour la majeure partie aux épithéliomes tubulés de MM. Cornil et Ranvier, au carcinome de Ziegler, au *rodent ulcer* de Thin. Nous disons cependant en majeure partie, parce que les auteurs que je cite n'ont point tenu compte de l'existence ou de l'absence d'une couche basilaire autour de noyaux néoplasiques, ni de l'orientation des cellules qui les constituent. Par conséquent, parmi les épithéliomes tubulés de MM. Cornil et Ranvier un

grand nombre doivent, si on les envisage au point de vue de ces deux caractères, entrer franchement dans le groupe des carcinomes, soit dermiques, soit glandulaires, puisque ces auteurs reconnaissent eux-mêmes qu'ils peuvent dériver soit de l'épiderme, soit des glandes sous-jacentes intra-dermiques.

Dans son livre sur les cancers de la peau, THIN insiste en passant sur l'aspect columnaire que prennent dans l'*ulcus rodens*

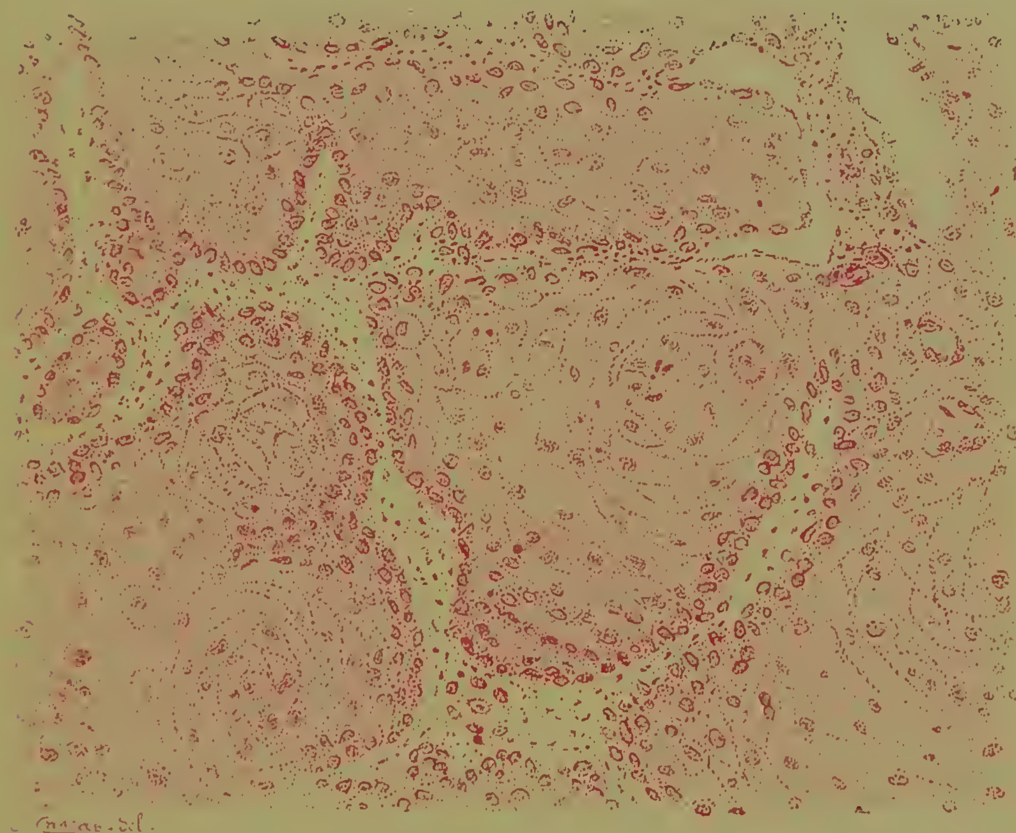


FIG. 66.
Épithéliome de la vessie. Préparation de M. Hallé. Gross. 150/1

les cellules externes des masses épithéliales (p. 68); il représente même très exactement cet aspect dans sa figure 5, et nomme ces éléments « cellules en palissade », mais sans attacher à cet aspect l'importance que nous lui donnons.

Épithéliomes muqueux cylindriques stratifiés adultes. — Certaines muqueuses, telles que celles des fosses nasales et du sinus maxillaire, de la vessie, etc., présentent un épithélium spécial dont le sens évolutif rappelle beaucoup celui des épithéliums

pavimenteux en ce que, comme pour ceux-ci, la couche basilaire, chassant devant elle les cellules jeunes, les pousse vers la surface. Dans cet acheminement lent, les cellules subissent des modifications graduelles, puis finissent enfin par mourir et par subir une desquammation analogue à celle des cellules épithéliales. Ici cependant la desquammation ne s'accompagne point ou presque pas de kératinisation ; si les cellules prennent l'aspect lamelleux, elles gardent encore leurs noyaux et tombent soit entières, soit sous forme de corps arrondis, gonflés, altérés. Ce mode de terminaison se retrouve dans les tumeurs qui dérivent des épithéliums cylindriques stratifiés (*fig.* 67). Nous avons vu plus haut que ceux-ci pouvaient donner naissance à des papillomes, nous allons étudier maintenant les épithéliomes de même origine.

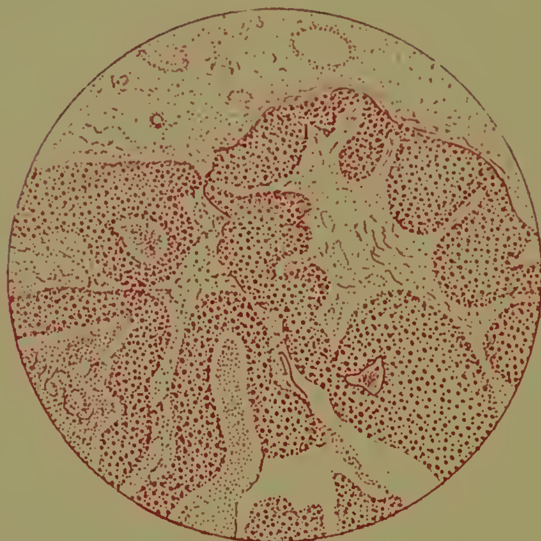


Fig. 67.

Épithéliome du sinus maxillaire (n° 37. C. L.) montrant la disposition des masses néoplasiques en replis contournés 40/1. Voir la figure de détail, pl. VI. 108.

Je n'ai pas eu par moi-même l'occasion de recueillir de tumeurs vésicales appartenant à ce groupe, et serais obligé d'en emprunter la description à des travaux plus complets sur ce point si je ne devais à mon excellent collègue, M. le D[r] Hallé, la communication de préparations très intéressantes provenant du service de M. le professeur Guyon et ayant trait à des tumeurs développées aux dépens de la vessie. M. Hallé a depuis lors publié une partie de ses observations (1896) et a établi nettement, en ce qui concerne l'épithélium de cet organe, la filiation des tumeurs qui en dérivent. Il importe néanmoins de faire remarquer, pour éviter toute confusion, que les néoplasies décrites par lui, sous le nom de cancroïdes, correspondent, d'après notre propre terminologie, tantôt à des épithéliomes (pl. II, *fig.* 2, *loc. cit.*), tantôt à des carcinomes (pl. III, *fig.* 3, *loc.*

cit.) évoluant vers le type cellulaire adulte. Ainsi que le montre la figure 66, ces productions épithéliales présentent tous les caractères des épithéliomes de revêtement (évolution centripète limitée extérieurement par une couche basilaire), tout en participant de ceux de l'épithélium vésical dont elles dérivent.

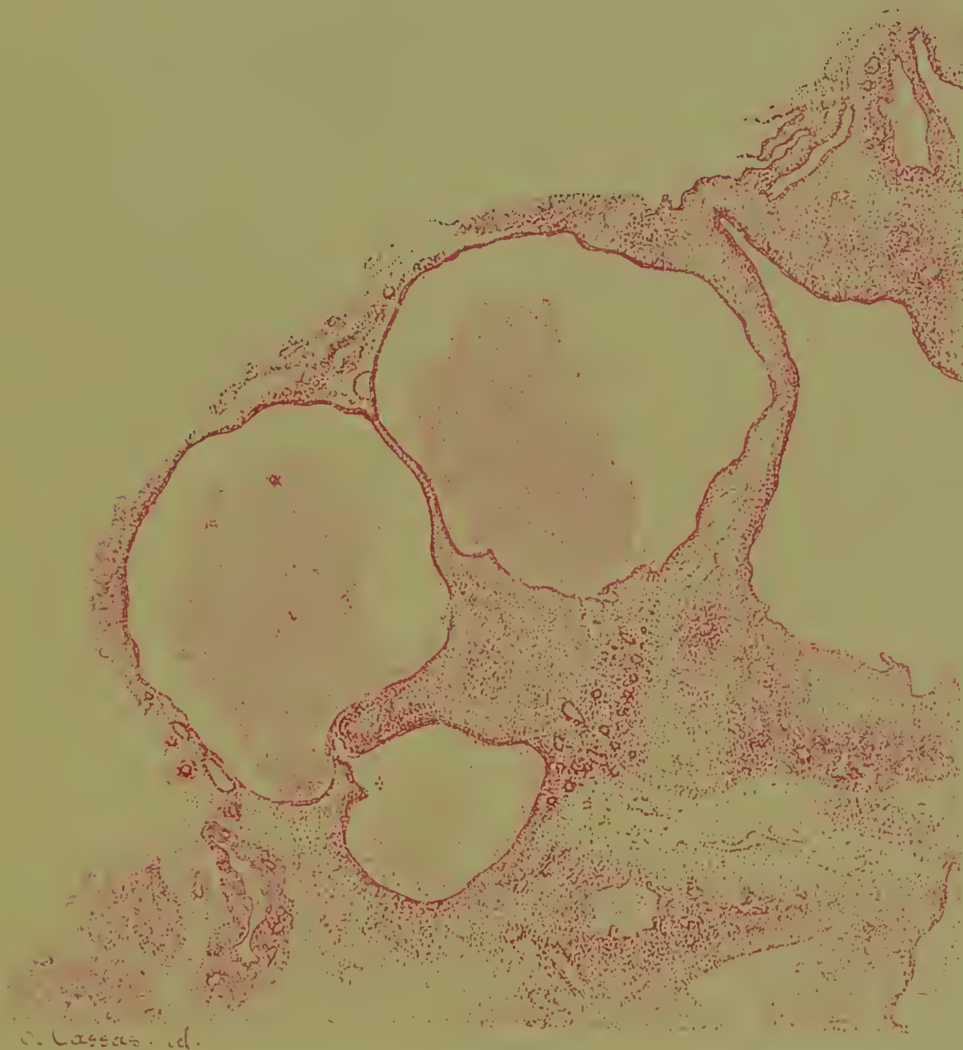


Fig. 68.

Tumeur kystique de l'ovaire présentant des cavités tapissées d'un épithélium cylindrique stratifié et des bourgeons massifs d'épithélium dans le bas de la figure à gauche.

L'existence de ce type d'épithéliomes s'explique d'ailleurs parfaitement lorsque l'on se reporte à la constitution normale et à l'évolution des cellules de la muqueuse vésicale. Celles-ci, comme on le sait, évoluent vers un type sinon corné, du moins morphologiquement voisin du type pavimenteux. Elles s'en

distinguent surtout par l'absence du réticulum intra et extra-cellulaire propre aux cellules de la couche de Malpighi. La production d'un épithéliome pavimenteux dans la vessie n'est donc que le résultat d'une évolution du tissu néoplasique vers le type adulte, sous l'empire d'une désorientation plus accentuée que celle du papillome. Albarran range ces formes, sous le nom de « épithéliomas dermoïdes ou cornés », dans le groupe des tumeurs hétérotopiques, mais l'examen de ses figures 26 et 27, aussi bien que la lecture du texte qui les accompagne (p. 130-133), permettent de voir que la désorientation correspond bien au degré des épithéliomes, puisque l'on trouve encore autour des lobules épithéliaux une couche basilaire assez bien indiquée sur sa figure 27, et que, d'autre part, l'évolution est de même nature que celle de l'épithélium vésical normal, puisque « presque partout les bords des cellules sont peu distincts, et l'on ne peut guère trouver entre elles de filaments protoplasmiques d'union (filaments de Ranvier), p. 132 ».

Il m'a été donné d'étudier une forme très intéressante d'épithéliome, développée aux dépens de la muqueuse du sinus maxillaire ou de la portion supérieure des fosses nasales (cas n° 37). Après l'extirpation, la masse néoplasique se montrait sous l'aspect de petits agrégats mùriformes, à surface lisse, rougeâtre, rappelant un peu celui de bourgeons charnus en voie d'épidermisation. Une coupe d'ensemble d'un de ces agrégats (*fig.* 67) permet de voir que celui-ci est constitué par des couches épithéliales assez régulières, plissées et contournées sur elles-mêmes, séparées par du tissu conjonctif. Il semblerait que la muqueuse se soit accrue en étendue sans augmenter son épaisseur, et que, ne pouvant plus, faute d'espace, s'étendre en surface, elle se soit contournée sur elle-même de façons les plus diverses. Si cela était rigoureusement exact, nous devrions ranger cette tumeur parmi les néoplasmes à couche basilaire continue, c'est-à-dire dans les euthéliomes, mais un examen plus approfondi de quelques coupes sériées nous démontre qu'en réalité il se trouve aussi des lobules d'épithélium isolés dans le tissu conjonctif du stroma. D'autre part, comme nous retrouvons, aux points de contact de ce stroma et des masses épithéliales, une orientation encore assez nette de la couche basilaire (pl. VI,

fig. 108), nous devons considérer cette tumeur comme un véritable épithéliome mucoïde.

Pour terminer enfin ce qui a trait aux épithéliomes de revêtement, nous devons dire un mot de ceux qui évoluent à l'intérieur des cavités kystiques normalement développées. L'étude de ces formations présente encore beaucoup d'obscurité et demanderait à être faite d'une façon particulière, en ce qui concerne surtout celles que l'on trouve si fréquemment dans

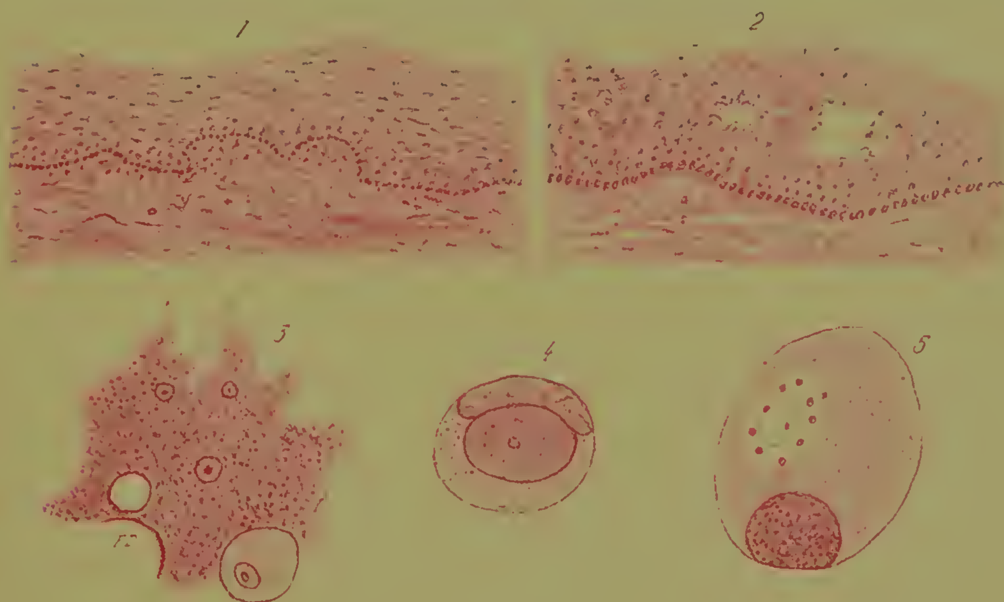


Fig. 69.

Kystépithéliome du maxillaire inférieur (n° 6. C. L). 1 et 2, coupes de la paroi de l'un des kystes. 3, forme ultime de la dégénérescence cellulaire du revêtement épithélial. 4 et 5, altérations cellulaires transitoires (figures empruntées aux leçons de clinique chirurgicale de M. le professeur Le Dentu, p. 42).

l'ovaire et les annexes. Préoccupé maintenant d'établir un tableau général de l'évolution des tumeurs épithéliales, j'ai dû, à mon grand regret, négliger ce point de leur histoire ; j'y ai été incité d'ailleurs par cette considération que les grandes lignes du problème ont été déjà tracées par Malassez et de Sinety, dont le travail contient un ensemble de faits complet et judicieusement coordonné, ensemble qui permet assez bien de superposer l'évolution de ces tumeurs kystiques à celle des tumeurs solides de même origine.

En ce qui concerne les tumeurs kystiques des maxillaires dont j'ai eu plusieurs pièces à ma disposition, j'ai toujours trouvé que leur revêtement épithélial évoluait à la façon d'une muqueuse constituée par un épithélium de revêtement tantôt embryonnaire, tantôt adulte, mais toujours munie d'une couche basilaire normale. A côté des cavités kystiques ainsi revêtues, l'on trouve toujours des bourgeons épithéliaux solides de même nature et dont le rôle semble essentiel dans le processus d'accroissement et d'extension de la tumeur.

CHAPITRE XIII

Carcinomes de revêtement.

Définition des carcinomes de revêtement. — Carcinomes pavimenteux adultes. — La langue est le siège de prédilection de ces carcinomes. — Importance clinique d'une distinction entre le carcinome pavimenteux adulte et le cancroïde. — Carcinome pavimenteux embryonnaire. — Carcinome typique de la peau de la plante du pied. — Carcinomes à cellules cylindriques.

Sous ce terme de carcinome de revêtement, je comprends toutes les tumeurs épithéliales dérivant d'un épithélium de revêtement dont les cellules constitutives vivent et se multiplient d'une façon tellement indépendante les unes des autres que l'on ne trouve plus, dans la tumeur qu'elles contribuent à édifier, vestige d'orientation vers la surface, ou vers des centres secondaires plus ou moins importants en volume et en nombre. Comme les épithéliomes que nous venons de passer en revue, les carcinomes peuvent d'ailleurs évoluer soit vers le sens adulte, et alors ils donneront naissance à des sphérules épidermiques, à des globes épidermiques rudimentaires ou à une kératinisation massive, soit au contraire présenter la forme manifestement embryonnaire et se confondre ainsi — l'origine exceptée — avec les carcinomes glandulaires dont ils possèdent à peu près tous les caractères.

Ainsi que nous l'avons déjà fait dans les chapitres précédents, nous étudierons d'abord les formes émanant des épithéliums de revêtement pavimenteux et nous envisagerons leur évolution soit vers le sens adulte, soit vers le sens embryonnaire. De là, nous passerons à celles qui se développent aux dépens des épithéliums muqueux, ou cylindriques en passant aussi, pour

celles-ci, de la forme la plus adulte, à la forme embryogéniquement la plus jeune.

Carcinome pavimenteux adulte. — Bien que cette forme de néoplasmes puisse se rencontrer à peu près dans toutes les régions pourvues d'un épithélium pavimenteux stratifié, l'on peut dire que son siège de prédilection est la muqueuse buccale et, en particulier, la muqueuse linguale. La plupart des cancers épithéliaux de cet organe sont des carcinomes et, fait extrêmement curieux, le carcinome embryonnaire y est au contraire excessivement rare. On comprend donc aisément pourquoi les histologistes, trouvant dans ces cancers tous les caractères typiques des tumeurs épithéliales les plus bénignes, les cancroïdes ou épithéliomes pavimenteux adultes, assimilaient ces deux formes l'une à l'autre et concluaient simplement que la gravité d'une tumeur épithéliale dépend beaucoup plus de son siège que de sa nature même. Je n'insiste pas davantage sur la différence profonde qui sépare au contraire ces deux sortes de néoplasmes; nous avons déjà vu plus haut, en effet, à plusieurs reprises que le degré de désorientation cellulaire prime de beaucoup, au point de vue de la gravité clinique, le mode d'évolution.

Le type de transition entre l'épithéliome pavimenteux adulte et le carcinome de même nature a été décrit plus haut (cas n° 191, p. 191, *fig.* 66); l'on y a vu que la couche basilaire continuant à évoluer vers des centres communs, ceux-ci se trouvent ensuite constitués par des cellules à évolution indépendante aboutissant à la formation de sphérules de kératine dont chacune représente le terme ultime de l'évolution d'une seule cellule épithéliale.

Il est assez difficile de tracer des limites bien nettes à chacune des formes des carcinomes pavimenteux adultes d'autant plus que la même tumeur peut en tel endroit présenter une tendance à l'ébauche de globes épidermiques et en tel autre, au contraire, ne produire que des sphérules épars; mais si l'on prend une série de préparations de tumeurs d'un même organe, et si l'on s'applique à les ranger méthodiquement en partant de la forme la plus adulte, l'on arrive vite à se faire une idée de leur gradation et des liens qui les unissent les unes aux autres. C'est cette gradation que nous allons essayer d'établir à propos

des carcinomes de la langue et, comme premier exemple, nous prendrons le cas n° 33 *bis* dans lequel la kératinisation, c'est-à-dire la mort cellulaire, se produit par îlots morphologiquement homologables aux globes épidermiques. Ici, toutes les cellules qui entrent dans la constitution de l'îlot épithélial, après s'être multipliées indépendamment les unes des autres, arrivent simultanément à la fin de leur évolution ; il en résulte des masses cornées (*fig.* 70) plongées dans la profondeur même du stroma et plus ou moins anastomosées les unes avec les autres. Nous donnons (*fig.* 71) la représentation à un plus fort grossissement d'une de ces masses pour en faire mieux saisir la constitution intime et les rapports des cellules les unes avec les autres. Nous aurons, dans le chapitre suivant, à étudier de plus près la morphologie de ces cellules kératinisées, à montrer quels liens étroits les attachent et les unissent à celles des euthéliomes et des épithéliomes de même origine; ce n'est donc pas le moment d'en parler ici où nous n'avons en vue que l'histologie proprement dite et non la cytologie des carcinomes.

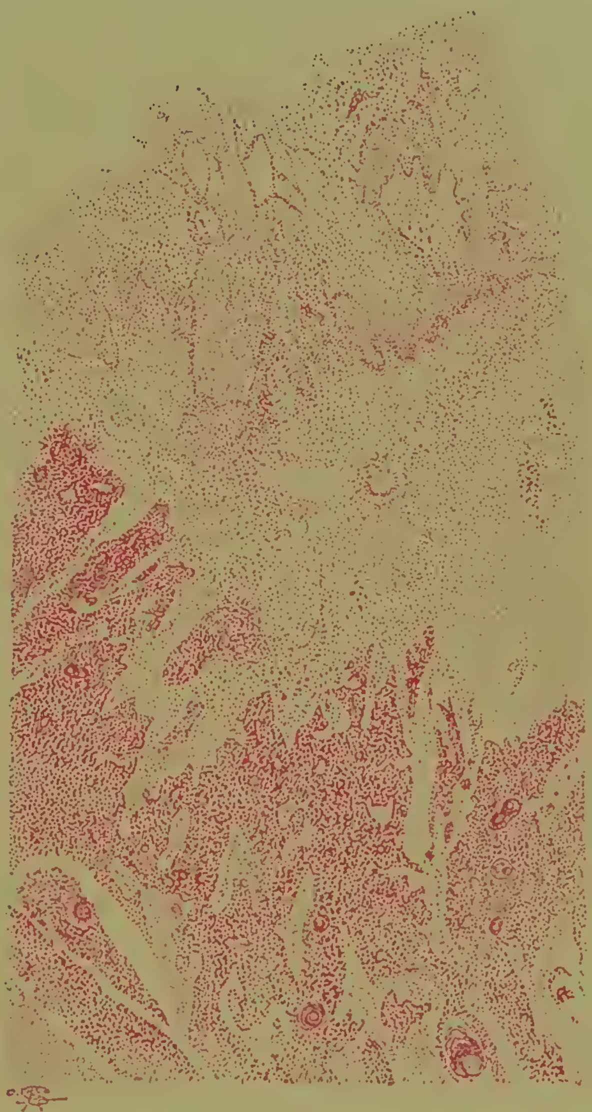


FIG. 70.

Carcinome pavimenteux adulte de la langue (33 *bis*. C. L). Coupe verticale. Au haut se voit l'épithélium lingual fortement épaissi et altéré. En bas se trouvent les masses néoplasiques. 50/1. Préparation de M. G. Veillard.

Très souvent, dans les carcinomes pavimenteux adultes les

plus voisins des épithéliomes, on trouve des masses de cellules kératinisées au centre de presque tous les îlots épithéliaux; les cellules périphériques de ces îlots ne présentent pourtant aucune orientation et continuant à proliférer contribuent à augmenter le volume du néoplasme en formant de nouveaux îlots qui, à leur tour, seront le siège de phénomènes de kératinisation.

Un deuxième mode d'évolution s'offre à nous tantôt isolé, tantôt concomitant avec une autre des formes que nous décrivons. C'est la kératinisation isolée des cellules au milieu de masses épithéliales en pleine activité vitale. Ce n'est là, en somme, qu'une légère modification dans le sens de la désorientation. On y voit de place en place des sphérules épidermiques à divers degrés de développement et dont les plus jeunes laissent percevoir encore quelques-uns des caractères de la cellule épithéliale dont ils représentent le dernier vestige.

Le carcinome pavimenteux peut enfin, comme c'est le cas dans la tumeur linguale représentée fig. 72, affecter la forme de tubes ou de boyaux contournés et anastomosés, dépourvus de couche basilaire. Cette forme se rattache en partie aux épithéliomes tubulés des auteurs, mais les épithéliomes tubulés renferment, en outre, les carcinomes pavimenteux embryonnaires qui évoluent sans tendance à la kératinisation.

Toutes ces formes de carcinomes adultes, caractérisés en somme par la commune absence de couche basilaire autour des îlots qui les constituent, ne peuvent, je le répète, être considérées comme des espèces, mais bien comme des manifestations un peu différentes les unes des autres d'un degré de désorientation à peu près équivalent. Il est évident que si dans un de ces carcinomes la forme de globes épidermiques tend à prédominer, si l'on ne trouve que peu ou pas de sphérules épars, si la tumeur semble bien limitée, l'on sera en droit de la considérer comme plus élevée en organisation, plus bénigne par conséquent qu'un autre carcinome dans lequel les sphérules épidermiques sont épars et la masse néoplasique en pleine activité dans toutes ses parties sans exception. Il y a là une question de nuance et d'appréciation qui échappe à la rigoureuse systémati-

sation que nous nous efforçons d'imposer malgré tout à la nature.

On se trouve souvent en présence de cancers épithéliaux de la langue et de la muqueuse buccale dont il est matériellement impossible de délimiter le champ d'envahissement. Une induration mal limitée en même temps qu'un accroissement de volume indiquent bien le siège du néoplasme, mais, sauf en quelques points très rares et parfois très éloignés les uns des

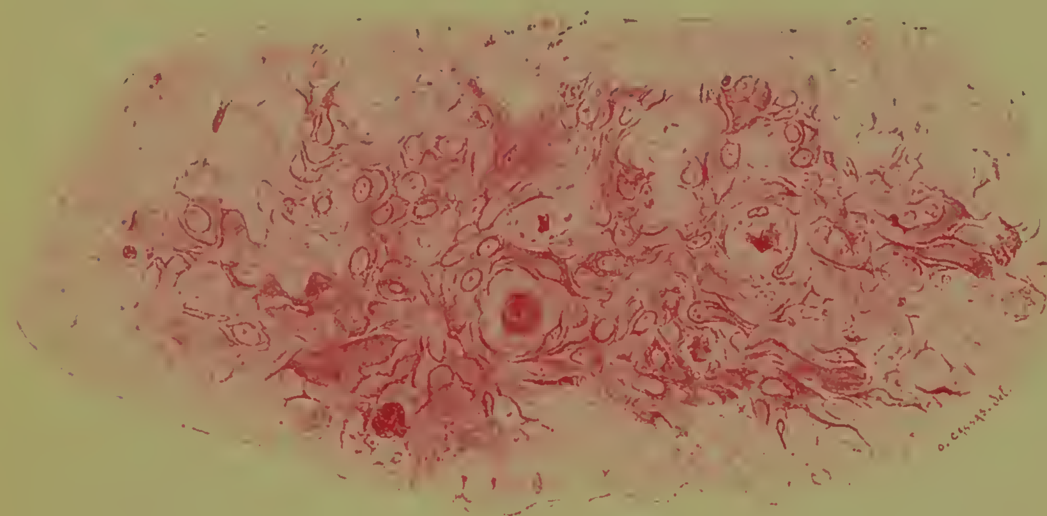


FIG. 71.

Portion plus grossie de la figure précédente, montrant un des lobules épithéliaux en voie de kératinisation. Gross. 160/1.

autres, l'examen des sections opérées sur le tissu frais ne permet point à l'œil nu de percevoir le moindre amas néoplasique. Si l'on fixe des fragments bien orientés de la partie malade et qu'on les coupe par les procédés habituels, la plupart, cependant, montrent une prolifération anormale de tissu épithélial dans leur épaisseur. C'est la forme la plus voisine de l'état embryonnaire des carcinomes pavimenteux adultes à globes épidermiques, c'est également la plus redoutable à cause de son extension pour ainsi dire latente (infiltration larvée du professeur GUYON) et de son pouvoir généralisateur. On y trouve pourtant encore les caractères de l'évolution kératinique. Comme type de cette forme de carcinome, je prendrai deux exemples, l'un

développé aux dépens de la langue (cas n° 197, et suivi de généralisation, l'autre dans l'œsophage.

La figure 44 de la page 125 montre à un très faible grossissement une coupe d'ensemble faite au niveau du sillon d'ulcération du carcinome lingual dont nous avons donné la description macroscopique p. 25. A part quelques globes épidermiques dans la profondeur de ce sillon et dans le voisinage de la muqueuse encore intacte, on ne trouve aucun vestige d'orientation concentrique. A un faible grossissement, on perçoit seulement une infiltration générale qui a dissocié les fibres musculaires ou s'est substituée à elles. Étudions de plus près cette infiltration sur une coupe fine à un fort grossissement (*fig.* 73). Des amas cellulaires d'origine épithéliale, de forme allongée, diversement ramifiés sont plongés dans un stroma très dense composé tantôt de fibres musculaires encore intactes quoique légèrement atrophiées, tantôt d'un tissu d'inflammation résultant de la destruction préalable du muscle par les éléments migrateurs (*prolifération conjonctive préparatoire*. Voy. ch. VIII, p. 126). Ces amas cellulaires, sans trace aucune de couche basilaire ni par conséquent de membrane basale, offrent tous un aspect identique, celui d'un mélange de cellules épithéliales à tous les degrés d'évolution kératinique. Les unes sont jeunes, munies d'un noyau volumineux fortement coloré, quelques-unes sont en voie de division directe ou indirecte ; les autres offrent tous les caractères de cellules malpighiennes adultes, d'autres enfin sont mortes sur place et sont en voie d'altération et de régression.

De telles masses cellulaires évoluent indéfiniment sans arrêt, comme sans direction, ou plutôt la seule direction qu'elles reconnaissent c'est celle que leur indiquent les points de moindre résistance. Elles coulent pour ainsi dire entre les muscles, en compriment et en détruisent sucessivement les capillaires, les nerfs et les fibres musculaires même. C'est pour cette raison que nous trouvons dans la coupe d'ensemble d'une telle tumeur une disposition des amas épithéliaux absolument identique à celle des faisceaux musculaires auxquels ils se sont substitués.

Un type absolument semblable se retrouve dans le carcinome

œsophagien, n° 61. Là aussi nous voyons (*fig.* 74) les traînées épithéliales se couler entre les faisceaux musculaires, mais ici il n'existe plus de prolifération conjonctive, le stroma de la tumeur est constitué par le tissu musculaire à peu près intact. Il y a, si je puis m'exprimer ainsi, commensalisme et non parasitisme du fait de la cellule néoplasique. Cette résistance du

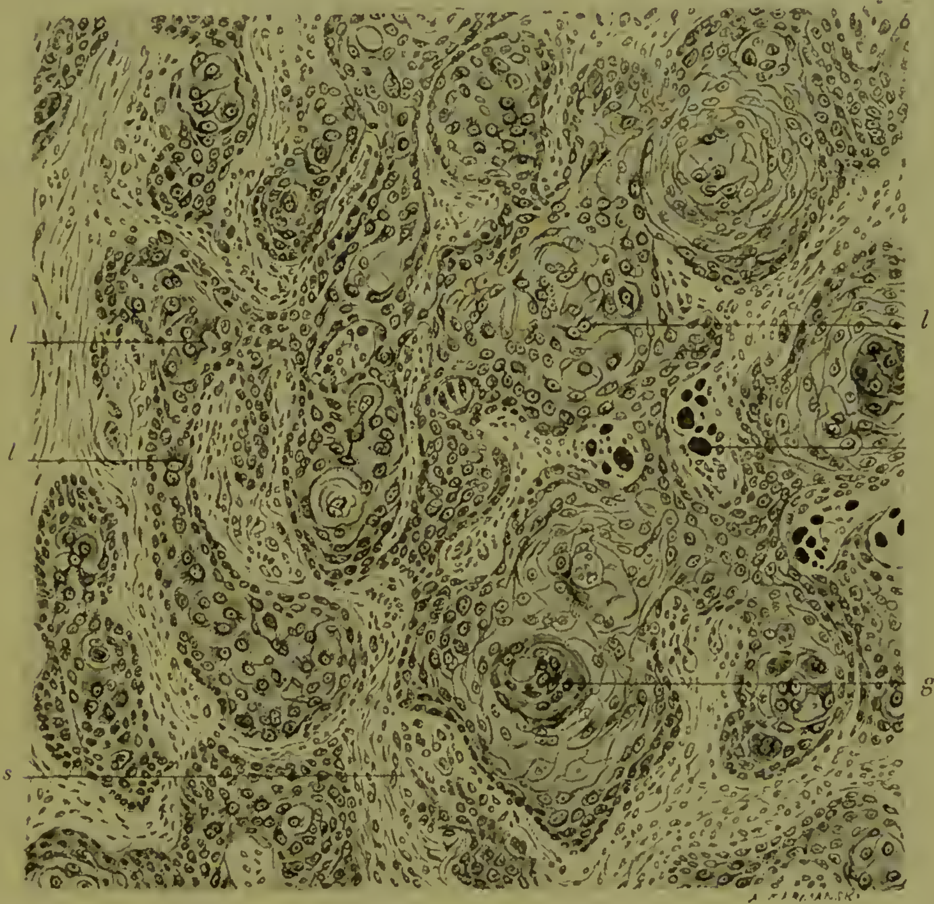


FIG. 72.

Carcinome pavimenteux adulte de la langue. Figure empruntée à M. BRAULT (1894).
l, lobules de la tumeur ; *g*, globe épidermique logé dans un lobule ; *s*, stroma.

muscle à la destruction a eu pour conséquence la réduction au minimum d'épaisseur des traînées épithéliales qui, entre les faisceaux, se trouvent souvent réduites à l'épaisseur d'une seule cellule. De place en place, aux carrefours intermusculaires, la résistance devenant moindre, la masse néoplasique s'épand davantage et forme alors de petits îlots à bords rayonnés où se manifestent des vestiges d'orientation concentrique et des

globules épidermiques rudimentaires de quatre ou cinq cellules. La suite naturelle de ce commensalisme entre le muscle et l'épithélium a été la formation d'une tumeur annulaire solide dont la lumière s'est peu à peu rétrécie au point d'amener l'obstruction complète de l'œsophage et la mort du malade avant toute trace de généralisation ou d'extension périœsophagienne.

Terminons enfin cette description des carcinomes pavimenteux adultes par l'étude d'un type assez fréquent parmi les tumeurs de la peau et dont l'origine ne se reconnaît plus que par de rares vestiges d'orientation vers des centres. Cette forme se distingue à peine des carcinomes alvéolaires embryonnaires ou glandulaires ; seule, une étude cytologique approfondie permet d'en reconnaître l'origine. Nous en trouvons un bel exemple dans le cas d'un cancer épithélial du pavillon de l'oreille, opéré par M. Monod et recueilli par mon ami Veillard qui a bien voulu m'en donner des pièces ou des préparations parfaitement réussies, d'après la technique indiquée au commencement de ce volume. La figure 75 offre l'avantage d'en montrer à la fois et la disposition générale et le sens de l'orientation cellulaire. Toutes les divisions cellulaires qui y sont indiquées ont été dessinées à la chambre claire et dans leur vraie position. Le stroma est ici réduit à quelques travées conjonctives ; la tumeur s'est accrue à ses propres dépens ; limitée vers la profondeur par le cartilage auriculaire, elle a fabriqué de toutes pièces son tissu propre et son tissu de soutènement. Elle est constituée, ainsi qu'on peut le voir, par des amas épithéliaux plus ou moins allongés dont les cellules évoluent presque toutes indépendamment les unes des autres. Ces cellules, dont l'activité vitale est démontrée par le nombre considérable de divisions indirectes visibles dans le champ de l'objectif, demeurent à peu près à l'état embryonnaire, c'est-à-dire qu'elles ne manifestent que peu de tendance à la kératinisation. De place en place, on aperçoit cependant un globule épidermique rudimentaire dans lequel la ou les cellules centrales offrent un certain degré de dégénérescence.

La limite qui sépare le carcinome pavimenteux adulte du carcinome pavimenteux embryonnaire est donc, comme on

peut le voir, des plus incertaines. Ce n'est pas sur une seule coupe de faible surface que l'on peut arriver à l'établir pour une tumeur d'origine douteuse et, à ce point de vue, les grandes coupes d'ensemble embrassant la plus grande partie de la tumeur si sa taille le comporte ou un segment important si celle-ci est trop grande, sont indispensables pour le diagnostic. Il est très rare, en effet, que les points les plus âgés d'une tumeur cancéreuse ne présentent point de dégénérescences assez accentuées pour permettre d'en déterminer la vraie nature.

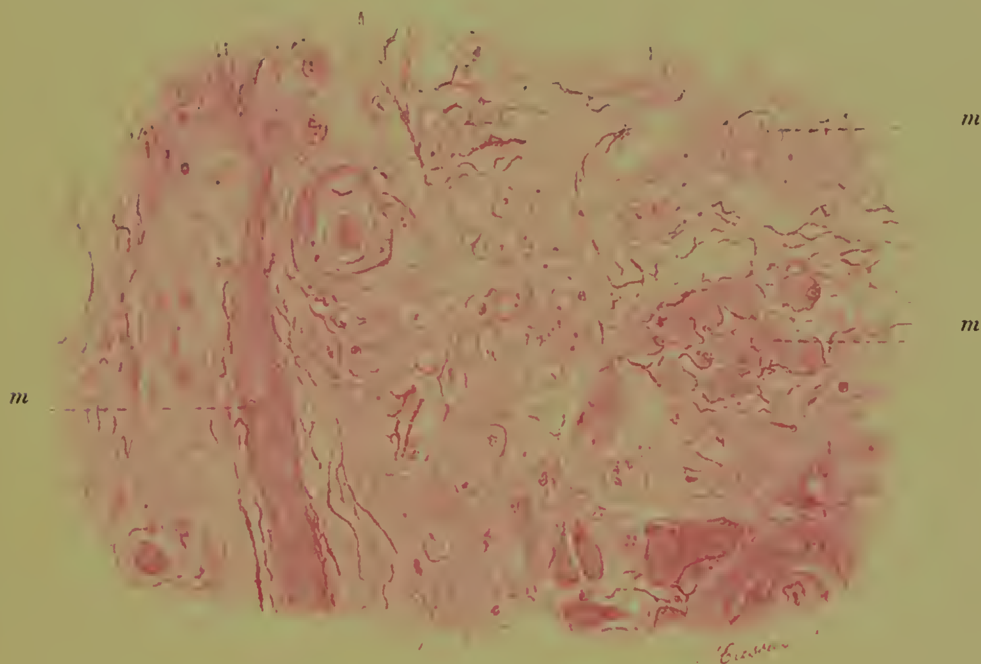


Fig. 73.

Carcinome de la langue (197. C. L.) montrant l'infiltration des cellules épithéliales au milieu des faisceaux musculaires *m*. Gross. 250/1.

Carcinome pavimenteux embryonnaire. — On ne saurait mieux définir le carcinome pavimenteux embryonnaire qu'en le comparant à un bourgeon glandulaire de l'épiderme fœtal proliférant indéfiniment sans plus de différenciation. Cette comparaison aura, en outre, l'avantage de faire ressortir l'analogie morphologique entre les carcinomes pavimenteux et ceux qui reconnaissent pour origine le retour de l'épithélium glandulaire vers l'état embryonnaire. Les deux évoluent vers une même forme, mais de façon différente; le carcimone pavimenteux

embryonnaire est le résultat de la déviation d'un processus qui normalement aboutirait à la formation d'une glande, le carcinome glandulaire est au contraire le retour de l'épithélium glandulaire normal vers un état plus rudimentaire. Il est à peu près impossible de distinguer les deux formes l'une de l'autre

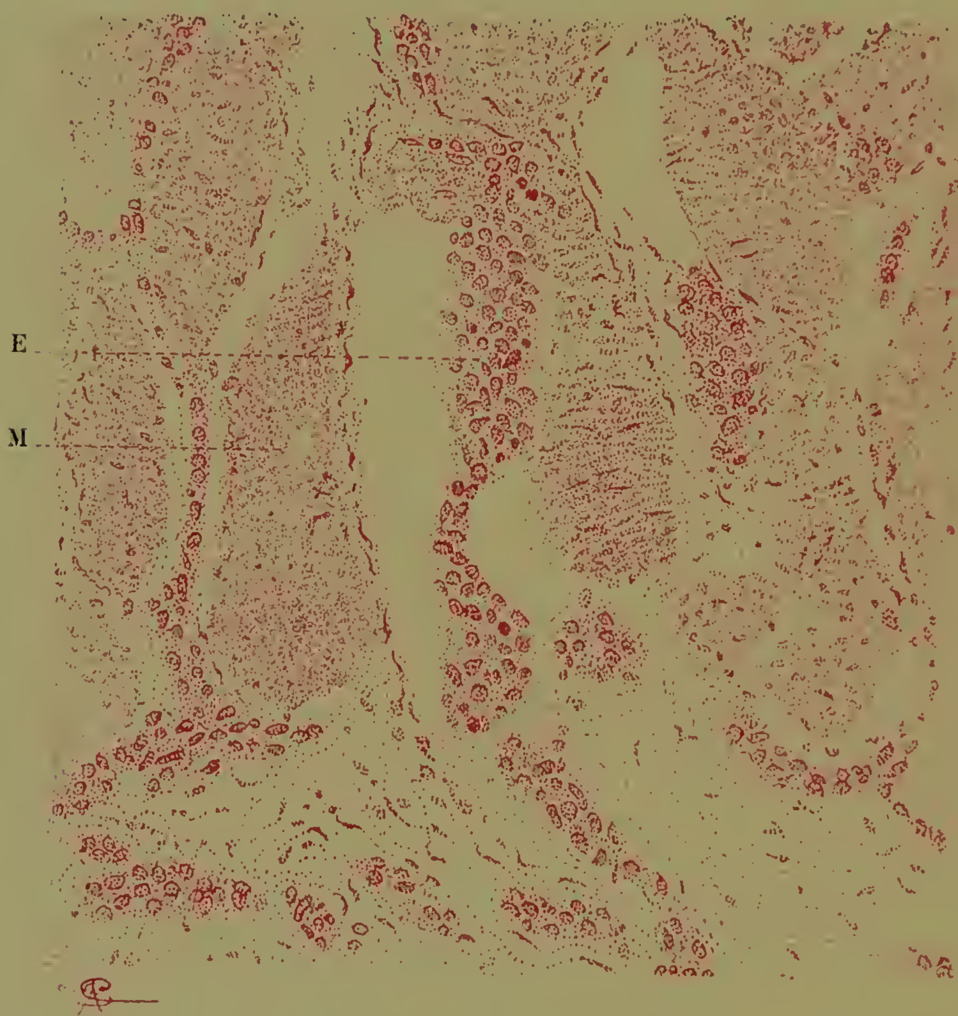


Fig. 74.

Carcinome de l'œsophage (61. C. L.). *e*, travées épithéliales; *m*, masses musculaires. Gross. 150/1.

si l'on n'en suit pas à pas le développement philogénique et ontogénique : c'est-à-dire si, d'une part, on n'étudie les types de transition qui relient les carcinomes pavimenteux adultes aux carcinomes pavimenteux embryonnaires, et si, d'autre part, on ne s'efforce de découvrir sur une même tumeur l'origine des

masses néoplasiques qui la constituent. Nous avons dans les pages qui précèdent essayé de montrer quelques types de transition ; il nous reste à étudier ici les formes caractéristiques de ce genre de carcinomes.

L'un des cancers épithéliaux les plus intéressants qu'il m'ait été donné d'étudier siégeait à la peau de la plante du pied chez

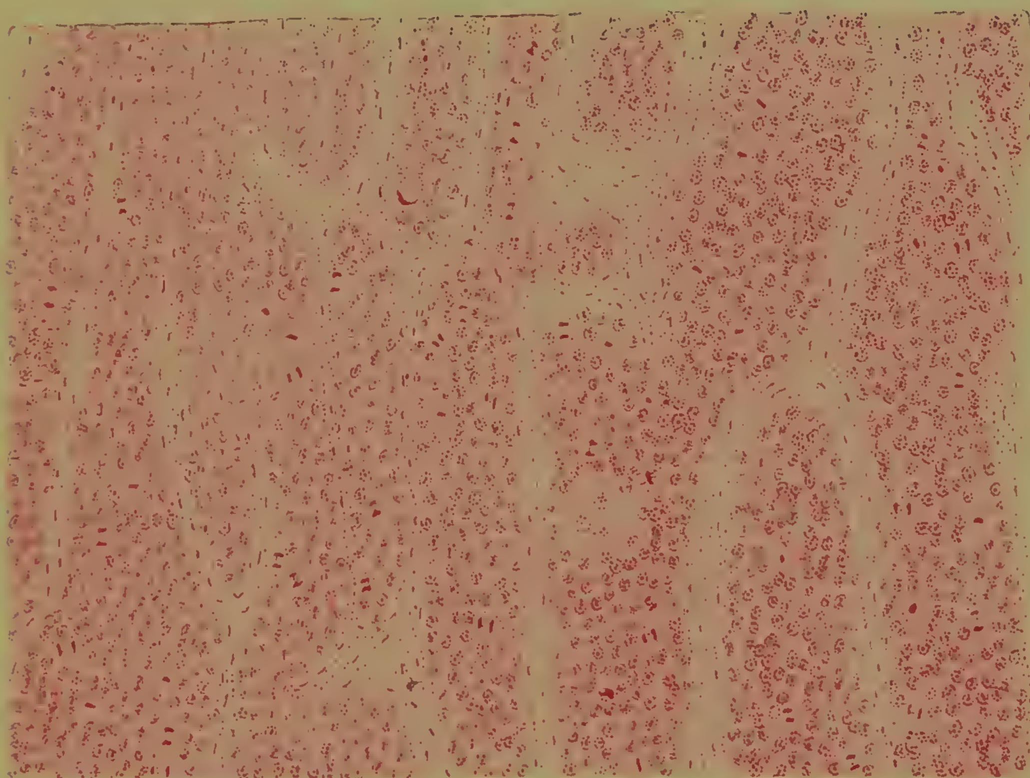


Fig. 75.

Coupe d'un carcinome de revêtement embryonnaire de la peau de l'oreille. Les divisions cellulaires ont été dessinées à la chambre claire avec leurs véritables directions.

une femme de 64 ans. Ce cancer, dont on retrouvera l'histoire détaillée p. 23, obs. n° 121. C.L, offre à la fois tous les caractères du carcinome embryonnaire le plus typique et tous les signes susceptibles d'en déceler l'origine pavimenteuse. La figure 76 en représente une coupe totale verticale passant par le centre et très faiblement grossie. Commençons-en l'étude sur des amas épithéliaux à un faible grossissement. Nous y voyons des cellules épithéliales uniformes comme taille et comme

aspect, groupées en masses assez volumineuses, lesquelles sont séparées les unes des autres par des travées conjonctives extrêmement minces, réduites à l'épaisseur de quelques fibres et de quelques cellules seulement. Des figures de division indirectes assez peu nombreuses se remarquent çà et là. Pas de couche basilaire autour des amas ; pas d'orientation cellulaire concentrique dans leur épaisseur. Quelle est l'origine de ces amas épithéliaux ? Le raisonnement pourrait à la rigueur nous l'enseigner ou nous permettre tout au moins à ce sujet une déduction vraisemblable. La peau de la plante du pied ne possède point de glandes sébacées, par conséquent la tumeur ne reconnaît pas ces dernières comme point de départ. Les glandes sudoripares sont intactes, ainsi qu'on peut le reconnaître sur la figure 76 où elles forment une couche continue. Donc il est probable que la couche basilaire épidermique a, par prolifération, donné naissance au néoplasme. Mais, pour si probante qu'elle soit, cette déduction n'aurait que la valeur d'une hypothèse ; on pourrait lui opposer certaines objections : la présence, par exemple, de glandes sébacées erratiques juste au point d'apparition de la tumeur, l'existence de glandes sudoripares plus voisines de la couche épidermique, etc. Passons donc à l'étude des faits. Sur la coupe d'ensemble, nous voyons en P des bourgeons presque filiformes qui s'enfoncent dans le stroma conjonctif en présentant à leurs extrémités un petit renflement en massue. Certains de ces bourgeons sont terminés par une masse plus volumineuse dont la constitution est identique à celle des amas épithéliaux isolés. Voilà une preuve matérielle de l'origine de la tumeur. Mieux encore ; sur une des coupes partielles verticales l'un des bourgeons émanant de la couche basilaire a évolué dans le sens adulte ; il a produit dans son épaisseur un globe épidermique parfaitement constitué. Deuxième fait venant corroborer le premier et nous confirmer dans notre opinion. Si maintenant l'on veut bien se reporter quelques pages plus loin et voir les figures qui représentent certains carcinomes de la parotide ou du sein dont l'origine ne peut être mise en doute, on verra du premier coup d'œil quelle étroite parenté réunit ces deux formes de tumeurs si semblables d'aspect et si différentes d'origine.

Il s'en faut de beaucoup que toutes les tumeurs à désorientation totale soient aussi faciles à lire que celle dont nous venons de voir la description. Il en est qui, soit par la pauvreté de leurs caractères distinctifs, soit par la pénurie des matériaux dont on dispose, demeurent histogénétiquement indéchiffrables. On les classe dans les carcinomes sans pouvoir dire si c'est l'épiderme ou une glande qui leur a donné naissance. Je pense

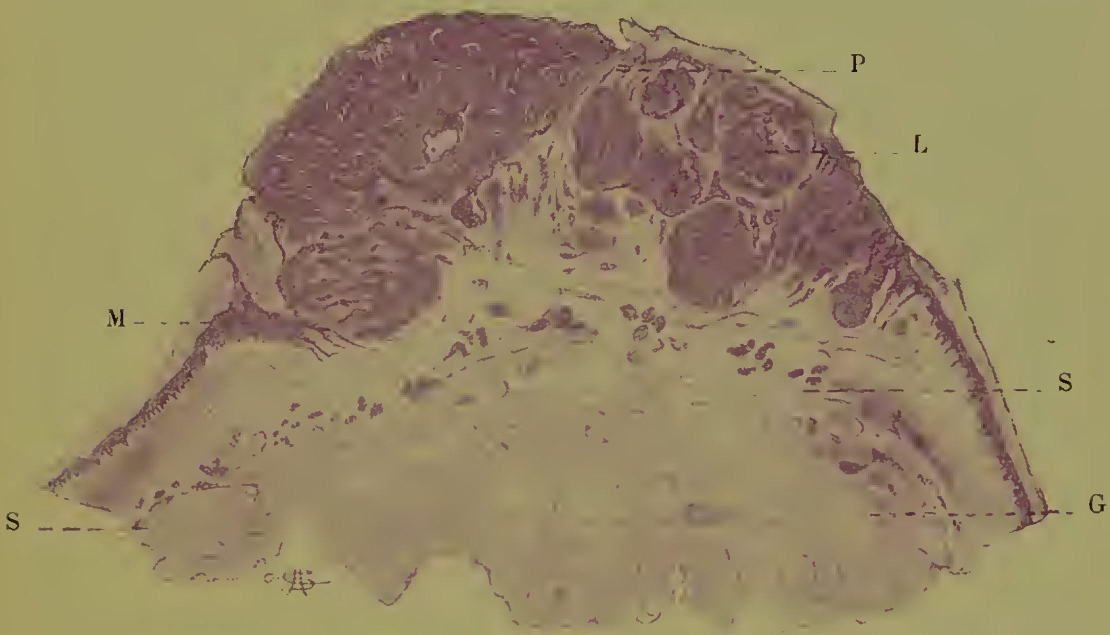


Fig. 76.

Vue d'ensemble d'un carcinome malpighien embryonnaire de la plante du pied (n° 121. C. L). M, couche de Malpighi en voie d'épaississement; L, lobule du carcinome; P, papille de la couche basilaire en voie de prolifération vers la profondeur; SS, couche de glandes sudoripares; G, lobules de graisse. Gross. 6/1.

cependant que la connaissance plus approfondie de la cytologie réduira peu à peu le nombre de ces cas insolubles en montrant des différences d'évolution dans les cellules d'origine différente. Quoi qu'il en soit, au point de vue clinique la question ne semble pas avoir une grande importance. Que le carcinome embryonnaire dérive de l'épiderme ou qu'il provienne de l'épithélium glandulaire, il n'en présente pas moins les mêmes caractères cliniques, le même fâcheux pronostic. Sa gravité ne tient pas à son origine ; elle relève tout entière de la forme sous laquelle vivent et se multiplient les cellules qui entrent

dans sa constitution, de la facilité que présentent celles-ci à se détacher de leur lieu de naissance pour aller ailleurs fonder les rudiments de nouvelles colonies cancéreuses et enfin du stade auquel évoluent ces cellules qui, demeurant à peu près indéfiniment en état d'activité vitale gardent ainsi le pouvoir de former rapidement des masses volumineuses susceptibles de troubler profondément les fonctions les plus essentielles de l'économie, soit mécaniquement, soit par les sécrétions dont elles sont le siège.

Carcinomes à cellules cylindriques stratifiées. — Il nous faut maintenant établir le parallèle entre les carcinomes précédents et ceux qui dérivent d'épithéliums cylindriques stratifiés tels que celui de la vessie ou de la muqueuse olfactive.

De même que pour les tumeurs précédentes, il faut distinguer les formes adultes et les formes embryonnaires. Ces dernières, différant très peu de leurs congénères du tissu pavimenteux, ne peuvent guère s'en discerner que par leur siège, leur origine commune ou par quelque tendance à l'évolution adulte dans certaines de leurs parties où reparaissent alors les caractères du tissu qui leur a donné naissance.

En ce qui concerne les carcinomes stratifiés adultes, les observateurs sont nombreux qui les décrivent histologiquement et cliniquement. Malheureusement, ici également, la terminologie employée prête à de telles confusions que l'on est obligé d'étudier de très près les descriptions des auteurs pour les mettre en harmonie avec celle que nous avons adoptée. Du moment, en effet, que la caractéristique due à l'orientation des cellules multiplicatrices de la tumeur se trouve négligée, l'on est conduit à confondre, dans un même groupe, les épithéliomes et les carcinomes adultes dans lesquels se retrouvent presque identiques les mêmes caractères cellulaires. Si nous nous reportons à l'important travail de Hallé (1896) sur les leucoplasies et les cancroïdes de l'appareil urinaire ainsi qu'aux nombreux travaux de l'école de M. le professeur Guyon, nous voyons que les termes de « cancroïdes » et d'épithéliomes s'appliquent à toutes les tumeurs dans lesquelles le tissu épithélial tend à revêtir « l'aspect de la couche de Malpighi ». Le terme de cancer ou d'épithéliome tubulé, ou encore de carcinome, est

alors réservé aux tumeurs embryonnaires sans distinction de l'état de leur désorientation cellulaire.

J'ai eu très peu de tumeurs de cette nature entre les mains et la plupart provenaient de l'obligeance de mes collègues du service de M. le professeur Guyon. Aussi n'insisterai-je pas sur les points de détails de leur constitution histologique et me bornerai-je à faire remarquer que là, comme ailleurs, les distinctions que nous avons établies à propos des tumeurs pavimenteuses stratifiées se retrouvent aussi nettement et se démontrent avec la même facilité lorsqu'on se reporte aux figures et aux descriptions précises des auteurs qui en ont fait l'histologie.

CHAPITRE XIV

Évolution cellulaire des tumeurs de revêtement.

Influence de la désorientation sur l'évolution cellulaire. — Distinction entre l'évolution vers le type adulte et l'évolution vers le type embryonnaire. — Cellule kératinisée dans son ensemble. — Kératinisation du protoplasma. — Kératinisation du noyau.

Quelque nombreuses que soient les modifications imprimées à la cellule épithéliale par le processus néoplasique, elles se laissent aisément pénétrer si on les envisage comme des conséquences de la désorientation.

Ou la tumeur dont on étudie les éléments évolue vers le type adulte, et alors ceux-ci, après une phase plus ou moins longue de vie embryonnaire et de multiplication, aboutissent à la fin naturelle qui leur est dévolue, c'est-à-dire à l'atrophie, ou bien la tumeur évolue dans le sens embryonnaire et, dans ce cas, ses éléments gardent à la fois indéfiniment et les caractères de la cellule jeune et ses facultés de multiplication. On comprend aisément que les tumeurs du premier type doivent présenter des formes cellulaires bien plus diverses, bien plus hautement différenciées que celles du second, puisqu'à autant de tissus épithéliaux de revêtement normaux correspondent autant de tissus néoplasiques qui en dérivent, tandis que la cellule embryonnaire ayant un facies et des caractères à peu près uniformes dans toute la série des épithéliums de revêtement, les tumeurs qui sont formées de ces éléments participent de leur uniformité morphologique. Cela revient à dire que l'évolution cellulaire des tumeurs épithéliales de revêtement est d'autant plus simple que ces tumeurs sont plus embryonnaires

et que, sous la forme la plus accentuée de cette dernière condition, l'évolution se borne à une prolifération indéfinie, la cellule oscillant toujours entre l'état de repos et l'état de division directe, indirecte ou endogène.

Si la cellule néoplasique évoluant vers le type adulte conserve les caractères essentiels de la cellule tissulaire dont elle dérive, il ne s'ensuit pas cependant que son évolution morphologique soit rigoureusement parallèle à celle de cette dernière. Ses propriétés chimiques et, jusqu'à un certain point, sa constitution intime demeurant conservées, elle éprouve, du fait même de sa situation anormale, de profondes déviations morphologiques. De plus, ces déviations ne portent pas simultanément sur toutes ses parties ; elles frappent quelquefois le noyau et le protoplasma, mais souvent aussi respectent l'un des deux ; d'où une complexité de formes plus apparente que réelle, formes qui se rattachent graduellement les unes aux autres et s'expliquent par leur gradation même.

Les épithéliums de revêtement étant assez nombreux et assez variés, nous ne pourrons les envisager tous dans leurs modifications pathologiques et nous nous bornerons à prendre comme type le plus important d'entre eux, l'épithélium pavimenteux stratifié, le plus important de l'économie.

Pour bien pénétrer le sens des déviations pathologiques d'un épithélium, il importe avant tout d'avoir constamment présentes à la pensée les grandes lignes de son évolution normale. M'étant longuement étendu sur celle de l'épithélium pavimenteux stratifié, je me bornerai à rappeler ici que ses cellules dérivant d'une couche basilaire embryonnaire sont progressivement repoussées de la profondeur vers la surface par le développement de leurs sœurs plus jeunes, qu'au fur et à mesure de leur éloignement de la couche basilaire elles revêtent d'abord les caractères de la cellule à filaments de la couche de Malpighi, puis ceux des cellules à granulations d'éléidine propres au « *stratum granulosum* » et prennent enfin l'aspect atrophié et sénile des éléments du « *stratum lucidum* » et de la couche cornée.

Dans les tumeurs les plus simples, celles qui doivent ce titre plus à leur parenté histologique et à leur rôle philogénétique

qu'à leurs caractères cliniques, je veux parler des papillomes, l'on n'observe pas d'autre évolution que celle dont nous venons de tracer les grands traits. La cause qui occasionne l'accumulation épithéliale n'étant pas encore assez accusée pour entraver sa marche normale, les éléments frappés de dégénérescence ne diffèrent en rien de ceux du tissu dont ils dérivent; on trouvera dans le chapitre IX relatif aux euthéliomes de revêtement les raisons de cette particularité sur laquelle il est inutile de revenir.

Si pourtant la cellule épithéliale du papillome aboutit normalement à la dégénérescence cornée centrifuge, elle n'en est pas moins sujette dans les cas les plus compliqués, comme celui figuré p. 173 et 175, à des altérations morphologiques dues aux modifications du milieu dans lequel elle se trouve. Nous avons vu que ce papillome, par suite de la complexité énorme de ses replis, par suite aussi de sa croissance rapide et de l'inflammation dont il était le siège, donnait issue à une sérosité abondante qui, retenue dans les profondeurs de ses replis, en baignait constamment la surface et l'entretenait toujours humide. Dans ces conditions, les éléments épithéliaux qui le constituaient ont subi, pour ainsi dire en sens inverse, la modification que nous voyons se produire sur une muqueuse habituellement humide et soumise, par une éversion accidentelle, au contact de l'air et aux frottements. Ses cellules, au lieu de s'aplatir, de se durcir et de se dessécher, ont conservé un certain degré d'hydratation, tout en passant par les phases normales de la kératinisation. Partant de la couche basilaire (pl. I, *fig.* 9), elles ont successivement revêtu les caractères de cellules malpighiennes, de cellules à éléidine (pl. I, *fig.* 1, 2) et enfin de cellules cornées (pl. I, *fig.* 3-8), mais en gardant une forme le plus souvent sphérique, devenant lamelleuses seulement dans certaines parties de la tumeur plus superficielles et plus exposées.

En remontant plus haut dans l'échelle des tumeurs épithéliales de revêtement, nous trouvons celles dans lesquelles la cellule constitutive, au lieu de tomber librement au dehors, à la fin de son existence, se trouve retenue dans l'épaisseur des tissus qu'elle a contribués à édifier. Dans les épithéliomes, ainsi

que nous l'avons vu chapitre x, cette évolution se produit encore suivant des centres de direction, centres constitués par une couche basilaire périphérique, une couche de Malpighi intermédiaire et, enfin, une zone centrale sénile homologable à la couche cornée de l'épithélium normal. Que voyons-nous se produire dans ce cas sinon une dégénérescence épithéliale, normale quant à son évolution chimique, et seulement anormale quant à son siège et à sa terminaison? « Le globe épidermique, dit M. Ranvier (1884), représente le terme du processus de

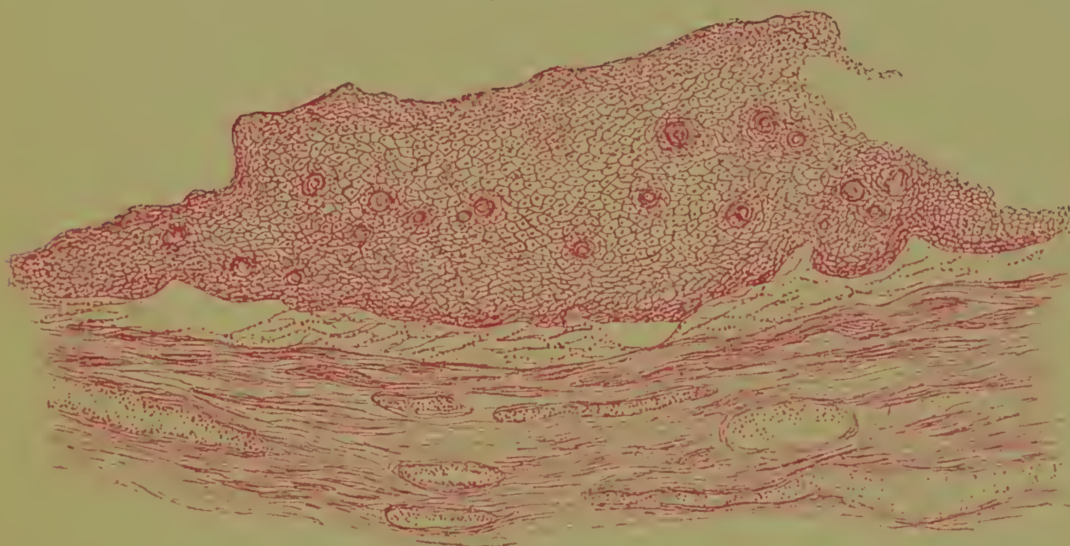


Fig. 77.

Tumeur secondaire (carcinome) de l'œsophage développée au-dessus de la tumeur primitive. Toutes les cellules présentent la dégénérescence claire de Lenoir. Gross., 80/1.

kératinisation, s'effectuant de la périphérie au centre dans un lobule épithélial de la tumeur. Chaque globe formé de cellules imbriquées et cornées est entouré d'une couche plus ou moins régulière de cellules légèrement aplaties et qui contiennent des gouttes d'éléidine. »

Tel est le schéma de l'évolution cellulaire des épithéliomes pavimenteux, schéma qui se trouve très souvent fidèlement reproduit dans certaines tumeurs typiques, dans celles auxquelles on donne le plus volontiers le nom de « cancroïdes », mais il s'en faut de beaucoup que les choses se passent toujours d'une façon aussi régulière.

La cellule se compose d'une enveloppe, d'un protoplasma et d'un noyau qui, dans l'ordre naturel des choses, évoluent simultanément jusqu'à la fin de leur existence. Il n'en est pas toujours ainsi dans les tumeurs et c'est ici que commencent, et les complications de leur organisation et surtout, comme nous le verrons plus tard, les difficultés de leur interprétation.

Tantôt la membrane cellulaire seule s'épaissit et se kératinise, laissant jusqu'à un certain point le noyau et le protoplasma intacts. Nous en avons un exemple dans la figure 36 de la Pl. II, où nous voyons des éléments jeunes encore s'entourer d'une couche cornée fortement colorable par les réactifs.

D'autres fois, la membrane cellulaire s'étant kératinisée, le contenu de l'élément dégénère à son tour, mais celui-ci conserve sa forme primitive et son mode de groupement, donnant ainsi au tissu cet aspect squelettique signalé par Lenoir, dès 1878, et qui correspond aux cellules claires d'Albarran. Nous en avons un exemple dans la figure 77, qui représente une petite tumeur secondaire de l'œsophage, développée au-dessus d'un carcinome annulaire de cet organe et résultant vraisemblablement d'une greffe accidentelle produite par le cathétérisme (cas n° 61. C. L.).

Une des modifications cellulaires les plus fréquentes de l'épithéliome, c'est la kératinisation en boule d'une ou plusieurs cellules au centre de la sphère cornée que représente le globe épidermique (pl. I, *fig.* 14, 13). Cette cellule centrale, subissant une pression égale dans tous les sens, ne peut en effet s'aplatir et évolue dans sa forme primitive ; du moins peut-on invoquer cette raison d'ordre mécanique pour en expliquer la présence. Dans quelques cas, cependant, comme la cellule supérieure *ps* de la figure 13 de la planche I, l'explication semble en défaut et ce sont plutôt les cellules voisines qui paraissent influencées par elle dans leur direction. Quoi qu'il en soit, la cellule centrale du globe épidermique peut présenter toutes les formes d'altération que nous allons avoir à envisager dans les tumeurs les plus désorientées, dans les carcinomes de revêtement adulte auxquels nous allons maintenant consacrer notre attention.

Le carcinome pavimenteux adulte, le seul qui doive nous occuper ici, est, ainsi que nous l'avons vu chapitre XIII, formé d'un tissu où se rencontrent pêle-mêle des cellules de tous les

âges. On peut se le représenter comme une tumeur plus simple, papillome ou épithéliome dont tous les éléments, couche basilaire, couche de Malpighi et couche cornée, auraient été disloqués, mélangés sans aucun ordre et continueraient ensuite à évoluer sans direction. Que deviennent, dans ce cas, les phases successives de la cellule épithéliale de revêtement? En raison même de l'anomalie de leur siège, ces cellules sont soumises aux altérations les plus variées, altérations qui frappent, comme dans l'épithéliome, tantôt l'une, tantôt l'autre des parties de la cellule, tantôt celle-ci tout entière. Nous diviserons donc ces altérations suivant leur siège et envisagerons :

1° Le cas où la cellule se kératinise dans son ensemble;

2° Celui où le protoplasma seul subit la kératinisation;

3° Enfin celui où le noyau seul entre en dégénérescence.

Cellule kératinisée dans son ensemble. — La forme la plus commune de ce genre d'altération se trouve représentée planche II, figures 24, 29, 34, à sa phase ultime et, figure 16 et 17, dans deux états transitoires. Dans la figure 16, le protoplasma cellulaire, encore filamenteux, se condense et s'éclaircit, le noyau qui garde encore sa colorabilité se condense en fragments irréguliers; figure 17, le plasma se durcit davantage, en même temps qu'apparaissent autour du noyau des granulations d'éléidine non colorables par la safranine, mais que le traitement par le picrocarmin met nettement en évidence. En même temps le réseau chromatique se raréfie et se condense en perdant sa colorabilité.

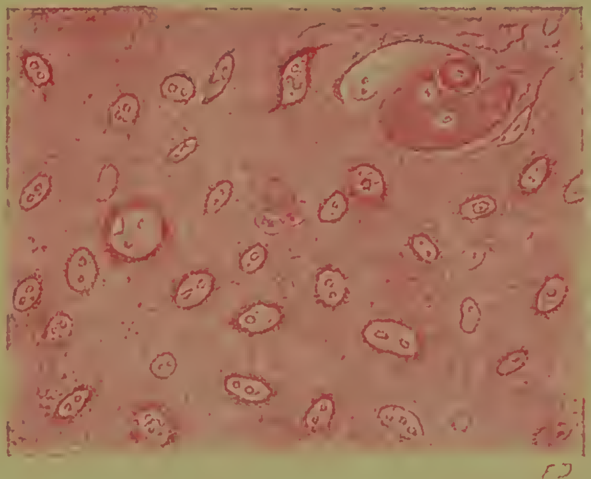


Fig. 78.
Syncitium corné contenant des noyaux épars dans une gangue commune. Gross., 250/1.

Arrivées à ce stade de leur évolution, les cellules épithéliales du carcinome peuvent subir deux sortes d'altérations également fréquentes. Tantôt, en effet, leurs filaments d'union, subissant

en masse une kératinisation totale, exagèrent à l'extrême l'aspect que l'on est habitué à voir sur la couche de Malpighi normale et aboutissent à la formation de masses cornées analogues à celle représentée dans la figure 35, planche II Tantôt, au contraire, chaque cellule se détache de sa voisine, perd ses filaments d'union et, s'entourant d'une couche cornée à la façon d'un véritable kyste, achève de se kératiniser dans cette enveloppe. C'est le cas que nous avons vu se produire dans les globes cornés de l'épithéliome; mais tandis que dans ce dernier la cellule kératinisée se trouve entourée d'une série de lamelles imbriquées, résultant de la dégénérescence de ses voisines et d'une couche basilaire, dans le carcinome on ne voit plus rien de semblable. Surviennent alors des modifications de détail, variables à l'infini et dont nous ne pouvons donner qu'une description incomplète. Les figures de la planche II en reproduisent quelques-unes, dont la plus intéressante (*fig.* 34) représente un globe de kératine absolument uniforme d'où a complètement disparu toute trace d'organisation cellulaire.

Kératinisation du protoplasma. — Le noyau, continuant à conserver ses propriétés chromatophiles et sa constitution filamenteuse normale, s'entoure d'une coque de kératine qui l'isole du protoplasma (pl. II, *fig.* 22). En même temps, celui-ci se condense, tantôt d'une façon uniforme, tantôt sous forme d'un lacis filamenteux qui ne laisse plus apercevoir la moindre trace de séparation cellulaire. Ces modifications cellulaires aboutissent tantôt à des globes cornés isolés refringents pourvus d'un noyau colorable (pl. I, *fig.* 13), tantôt à un syncitium cellulaire, c'est-à-dire à une masse unique dans laquelle sont plongés des noyaux en apparence indépendants de tout corps cellulaire. La figure 79 représente un de ces aspects tirés d'un carcinome de la langue.

Se rattachant encore à ce même mode d'altération, nous pouvons citer la curieuse modification cellulaire assez fréquente dans les carcinomes et les épithéliomes de la langue; nous voulons parler des cellules en raquette qui ne sont que des éléments à protoplasma kératinisé partiellement et suivant une direction toujours la même. Dans cette forme d'altération, le corps cellulaire ne perd pas tout à fait son individualité et

celle-ci se trouve conservée, en partie, par les queues des raquettes qui représentent les pointes extrêmes du corps de l'élément. Le mécanisme de cette altération curieuse est assez difficile à expliquer; mais j'ai pu m'assurer qu'il correspondait bien à une altération protoplasmique et non à un accident de préparation.

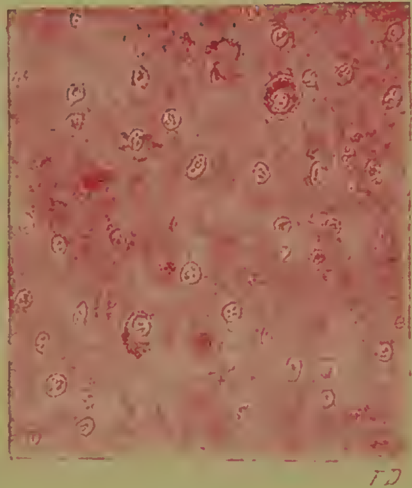


FIG. 79.
Dégénérescence cellulaire en raquettes d'un épithéliome de la langue. Gross. 150/1.

Mentionnons enfin, pour terminer, une forme curieuse d'altération protoplasmique, dans laquelle une partie du corps de la cellule se kératinise en se condensant et en formant autour du noyau et d'une partie du protoplasma une coque épaisse et translucide, entourée elle-même de protoplasma (pl. II, *fig.* 26).

Kératinisation du noyau. — La kératinisation d'un noyau dans une cellule encore vivante ou qui, du moins, n'a pas encore revêtu les caractères de la cellule cornée, s'observe aussi quelquefois dans certaines tumeurs épithéliales de revêtement, mais cet accident, qui peut s'homologuer avec la dégénérescence muqueuse des noyaux dans les tumeurs glandulaires, est relativement beaucoup plus rare. Quand il se produit, c'est généralement à la suite d'une fragmentation nucléaire qui donne naissance à un certain nombre de petits noyaux secondaires et ceux-ci subissent alors la dégénérescence cornée. Comme ils s'entourent d'une coque de



FIG. 80.
Dégénérescence cornée du noyau dans les cellules d'une tumeur épithéliale de la région malaire. D'après BORREL, 1892.

kératine et que leur nucléole seul persiste souvent, en gardant ses propriétés chromatophiles, ils peuvent en imposer pour des éléments cellulaires indépendants et complets, contenus dans une grande cellule. La paroi nucléaire simule, dans ce cas, la paroi de la cellule et la nucléole en paraît être le noyau. La figure 80, d'après Borrel, représente une dégénérescence de ce genre et se retrouvera plus tard, dans la suite de ce volume, lorsque nous aurons à discuter les interprétations données par quelques auteurs aux diverses altérations cellulaires dans les tumeurs.

Telles sont les principales dégénérescences observées le plus fréquemment dans les cancers épithéliaux pavimenteux évoluant vers la kératinisation. Lorsque, au contraire, l'élément cellulaire tend à subir la dégénérescence muqueuse (1), les choses peuvent changer d'aspect et l'on constate dans le protoplasma, aussi bien que dans le noyau, le dépôt de diverses substances chimiques encore mal définies et qui reçoivent à tort, suivant leur aspect, les noms de granulations graisseuses, de corps colloïdes, de gouttes muqueuses, sans que l'on soit très bien fixé sur leur composition chimique réelle. Dans les tumeurs kystiques du maxillaire, par exemple, représentées planche III, figures 37-50, on voit que la cellule morte, parvenue au terme ultime de son évolution, offre la forme d'une sphère ou d'un ovoïde, au lieu de prendre celle d'une lamelle cornée. Or, parmi les éléments qui rappellent beaucoup ceux du papillome compliqué de la planche I, certains ont manifestement un mode de dégénérescence très voisin de la dégénérescence cornée (*fig.* 48-50), tandis que d'autres, après s'être remplis de granulations homogènes, se transforment peu à peu en globes d'une substance différente de la kératine, aussi bien que de la mucine proprement dite. La chimie des altérations cellulaires est encore, d'ailleurs, à la période des tâtonnements et, dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons, avec certitude, déterminer ces substances qui, très probablement, sont de composition variable et capables de se combiner ou de se mélanger entre elles en proportions indéfinies.

---

(1) Le terme de dégénérescence muqueuse est ici employé dans le sens vague qu'on lui attribue très souvent et qui serait plus avantageusement remplacé par le terme dégénérescence claire, qui a l'avantage de ne rien présumer des propriétés chimiques des produits dégénérés.

CHAPITRE XV

Caractères communs aux tumeurs d'origine glandulaire.

Relation étroite entre la constitution histologique des glandes et les tumeurs qui en dérivent. — Évolution des cellules glandulaires. — Glandes holocrines. — Glandes mérocrines. — Distinction des tumeurs glandulaires en enthéliomes ou adénomes, en épithéliomes et en carcinomes. — Rareté apparente des adénomes. — Description de quelques types de glandes.

Dans les chapitres qui précèdent et qui ont trait aux caractères des tumeurs en particulier, il n'a été, jusqu'à présent, question que de celles ayant pour origine la prolifération anormale d'un épithélium tégumentaire. Nous y avons vu que les tumeurs émanant de ces épithéliums pouvaient évoluer, soit à l'état adulte, et qu'alors elles présentaient les caractères cytologiques de leur épithélium d'origine, ou bien qu'elles étaient susceptibles de retourner vers l'état embryonnaire et que, dans ce dernier cas, leur façon d'être les rapprochait beaucoup des proliférations fœtales destinées à former les glandes. Nous allons passer maintenant aux proliférations néoplasiques développées aux dépens des formations glandulaires adultes de l'économie, et tâcher d'en suivre le cycle de développement, comme nous l'avons fait pour les tumeurs de revêtement.

Toute glande quelle qu'elle soit, et quel que soit son rôle physiologique, se compose d'un épithélium sécréteur, formé d'une ou deux couches, rarement davantage, de cellules différenciées en vue des fonctions spéciales qu'elles sont appelées à remplir. La forme des glandes, la nature des cellules qui les composent ont amené les auteurs à en distinguer un certain nombre de variétés que nous allons énumérer brièvement. Quand la glande

présente la forme d'un simple enfoncement en doigt de gant dans la muqueuse qui la contient, elle est dite en *tube simple*. De ce nombre sont les glandes de Liberkuhn de l'intestin, à pepsine de l'estomac. Si le tube glandulaire, au lieu d'être droit et cylindrique, se ramifie dans la muqueuse, il constitue la glande en *tube ramifiée*, glandes à mucus de l'estomac, glande de Brunner du duodénum. Quelquefois la portion la plus profonde seule de la glande se différencie en vue de la fonction sécrétoire ; elle se gonfle et prend la forme d'une petite outre, tandis que la partie supérieure demeurant cylindrique ne joue plus que le rôle d'un canal excréteur. Dans ce cas, l'on a affaire à la *glande acineuse simple*, si elle ne se compose que d'un acinus comme certaines glandes sébacées, et à la *glande acineuse composée*, si elle se compose d'une réunion plus ou moins grande d'acinis (glande mammaire). Comme type intermédiaire entre les glandes en tubes et les glandes acineuses, vient se placer la *glande glomérulée* dans laquelle la portion sécrétoire, au lieu de se renfler en acinus, se pelotonne sur elle-même de façon à former une petite masse glandulaire d'où part un tube excréteur. Ce type est représenté par les glandes sudoripares.

Certaines glandes plus hautement différenciées, le foie, le rein, ne plongent plus dans un revêtement dermique, mais constituent à elles seules un organe. Ce sont les glandes conglobées de Renault, qui se distinguent des premières par le fait que leur épithélium sécréteur est en contact direct avec l'élément vasculaire. Les glandes vraies ou glandes en cul-de-sac ont toujours, en effet, leur épithélium adossé à une membrane basilaire ininterrompue, qui représente la continuation de celle de l'épithélium tégumentaire, d'où elles dérivent et à travers lequel va aboutir leur canal excréteur. En nous servant de l'expression de membrane basilaire, communément employée, nous devons faire remarquer que ce terme ne peut être pris ici dans le sens le plus étroit du mot membrane. Si autour de certaines glandes, à l'état pathologique surtout, cette disposition membraneuse se trouve fortement exagérée, l'on peut reconnaître l'existence d'une substance hyaline parfaitement continue et figurée en coupe optique par un double contour. Il n'en est pas toujours ainsi dans toutes les glandes. Les glandes salivaires,

par exemple, sont limitées, d'après Boll, par une couche de cellules conjonctives aplaties, soudées les unes aux autres, et dont on peut distinguer les noyaux. Cornil et Ranvier (1884, p. 245) adoptent également cette manière de voir, et il en est probablement de même pour un certain nombre d'autres formations périglandulaires décrites sous le nom de membranes basilaires.

Une autre distinction fort importante, relative à la manière dont évoluent les cellules épithéliales pour produire la sécrétion, a été établie par M. Ranvier. Tantôt, en effet, la cellule épithéliale parvenue au terme de sa croissance tombe en déliquescence, meurt en totalité et forme ainsi, par sa destruction, le produit propre à la glande. D'autres fois, au contraire, une partie de la cellule seule subit la dégénérescence physiologique, tombe en déliquescence et se trouve reconstituée par la portion survivante du corps cellulaire. Le premier mode d'évolution cellulaire appartient aux glandes holocrines (gl. sébacée), le second aux glandes mérocrines (gl. salivaires).

Quoi qu'il en soit, le caractère commun à toutes les glandes, qu'elles soient holocrines ou qu'elles soient mérocrines, c'est de posséder un épithélium voué à une mort physiologique et fonctionnelle. Tandis que l'épithélium de revêtement, dermoïde ou muqueux, tombe librement au dehors lorsqu'il est parvenu au terme de son existence éphémère et limitée, l'épithélium glandulaire doit effectuer un trajet plus ou moins long dans la lumière de la glande et de son canal excréteur, si elle en possède un.

En conséquence, l'on peut considérer toute glande comme une simple invagination d'un revêtement épithélial différencié en vue d'une fonction spéciale, et cette vérité est surtout frappante lorsqu'on envisage, par exemple, la couche des glandes en tube simple du gros intestin, dont la couche épithéliale glandulaire est à peu près semblable à celle qui tapisse la surface même de la muqueuse. La couche glandulaire, dans ce cas, ne semble être qu'une disposition de la couche épithéliale de revêtement en vue d'en multiplier, d'en amplifier la superficie totale, une adaptation vers un but physiologique déterminé et unique.

J'insiste avec persistance sur l'homologie, sur la communauté de caractères de tous les tissus épithéliaux, parce que cette homologie me paraît absolument importante pour la compréhension de la structure et du développement des tumeurs qui en dérivent.

Faisons, pour un instant, abstraction des différences de constitution qui distinguent les formes glandulaires les unes des autres ; n'envisageons que les caractères communs propres à toutes ces formes, particuliers au type glande, et voyons si nous ne pouvons établir un enchaînement de formes néoplasiques qui, partant de ce type, aboutiraient par d'insensibles transitions à la manifestation pathologique la plus exagérée, celle où disparaissent à peu près complètement les caractères du type d'origine.

On a vu, au chapitre VI, que l'orientation normale de la division cellulaire était perpendiculaire à la couche basilaire, et que, pour les glandes en particulier, cette orientation conduisait graduellement la cellule épithéliale de la profondeur vers la surface, qui est représentée alors par la lumière de la glande, tandis que pour les épithéliums tégumentaires, cette surface est en contact immédiat avec le milieu ambiant. L'essence même du phénomène demeurant fondamentalement identique dans les deux cas, je n'ai pas à revenir ici sur ce que j'ai déjà exposé à propos des tumeurs d'origine tégumentaire. Je rappellerai seulement que nous avons reconnu chez ces dernières trois degrés de désorientation cytodiérétique, pris arbitrairement pour la commodité de la description dans la chaîne continue qui, partant des papillomes ou euthéliomes dermiques, passe par l'épithéliome et se termine par le carcinome. Or, ces trois degrés de désorientation se retrouvent également dans les tumeurs d'origine glandulaire, de telle sorte qu'il nous a été possible d'établir dans notre tableau des tumeurs épithéliales, p. 47, deux séries parallèles, l'une d'origine tégumentaire et l'autre d'origine glandulaire. C'est à cette deuxième série que nous allons avoir affaire aujourd'hui, et c'est elle que nous nous proposons d'étudier en suivant l'ordre vertical de la seconde colonne du tableau dont je viens de parler.

Les tumeurs épithéliales glandulaires peuvent donc se

classer : 1° en adénomes qui sont homologables dans notre classification aux papillomes d'origine tégumentaire, et peuvent être réunis à ceux-ci sous le terme commun d'euthéliomes ; 2° en épithéliomes à cellules cylindriques ou plus simplement épithéliomes cylindriques et qui sont homologables, sous le terme commun d'épithéliomes, aux tumeurs de même nom d'origine tégumentaire ; 3° enfin en carcinomes glandulaires homologables aux carcinomes tégumentaires et réunis sous le nom générique de carcinomes.

Toutes les glandes de l'économie peuvent être le siège de désorientations cytodiérétiques susceptibles d'évoluer à l'un quelconque des trois degrés que nous venons d'énumérer ou à un degré intermédiaire de ceux-ci. Toute glande peut donc être le siège d'adénomes, d'épithéliomes cylindriques ou de carcinomes. Chose assez remarquable cependant, les degrés les moins marqués de désorientation sont relativement beaucoup plus rares dans les glandes que dans les épithéliums de revêtement. Comparé à l'adénome, par exemple, sous le rapport de la fréquence, le carcinome glandulaire se montre au moins dix fois plus commun. L'épithéliome glandulaire ou cylindrique l'est un peu plus, surtout dans certaines glandes. Enfin le carcinome constitue la tumeur glandulaire par excellence. C'est le contraire qui a lieu pour les tumeurs tégumentaires, et l'on sait que le papillome est une tumeur pour ainsi dire banale, le cancroïde ou épithéliome lobulé une tumeur fréquente et le carcinome d'origine purement dermique une tumeur relativement plus rare.

Certaines glandes sont, plus souvent que d'autres, le siège de proliférations néoplasiques ; la glande mammaire, les glandes sudoripares, semblent les plus prédisposées à ces affections. Ensuite viennent les glandes de la muqueuse stomacale et intestinale, les glandes salivaires principales et accessoires. Le foie, le pancréas, le rein, le testicule ne sont pas non plus épargnés. Mais, si l'on a décrit dans toutes ces glandes des proliférations néoplasiques du troisième degré, c'est-à-dire des carcinomes, il n'en est pas de même des deux premiers. L'adénome des glandes sudoripares est si rare, ou du moins est si rarement observé, qu'on n'en connaît guère qu'un ou deux

cas signalés comme tels avec un certain doute par les auteurs mêmes qui les ont décrits. Il en est de même de celui des glandes sébacées. L'adénome des glandes salivaires et de la glande parotide en particulier est, au dire de Cornil et Ranvier, Rindfleisch, excessivement rare. On le rencontre beaucoup plus fréquemment dans la glande mammaire, dans les glandes de l'intestin et, parmi ces dernières, dans celles du rectum surtout.

Cette rareté relative des adénomes est à la fois absolue et relative. Elle est absolue parce qu'incontestablement l'on voit moins de malades porteurs de ces tumeurs que de personnes atteintes de carcinome; mais elle est aussi, dans une proportion assez difficile à déterminer, plus ou moins relative, parce que l'adénome éveille moins souvent que les tumeurs des deux autres degrés l'attention du malade et son inquiétude, que par le fait même il réclame moins souvent aussi l'intervention du chirurgien. Je ne dis pas du médecin, parce que la nature réelle d'une tumeur ne peut être histologiquement démontrée qu'après son extirpation. Et, pour peu que le néoplasme ne croisse qu'avec une extrême lenteur, pour peu qu'il ne provoque ni la douleur ni une gène par trop grande, son propriétaire s'habitue plus facilement à sa présence qu'à l'idée d'une opération destinée à l'en débarrasser.

L'épithéliome cylindrique, tel que nous l'entendons, c'est-à-dire la forme de néoplasie glandulaire dans laquelle l'épithélium de l'organe s'épaissit en plusieurs couches sans arriver à en obstruer complètement la lumière, est peut-être plus commun que l'adénome dans certaines glandes, telles que celles de l'intestin où il a été vu et décrit pour la première fois par Forster, mais il semble plus rare encore dans d'autres glandes, dans la mamelle, dans les glandes sudoripares, salivaires, etc. On comprendra aisément que le nombre de tumeurs qu'il m'a été donné d'examiner est beaucoup trop restreint pour qu'il me soit permis d'en tenter, sur elles seules, même un rudiment de statistique; mais, d'après les travaux des auteurs qui m'ont précédé, il m'a semblé qu'il en était ainsi.

Le carcinome glandulaire, enfin, est, comme je le disais plus haut, en vertu de sa fréquence, le type le plus souvent décrit de tumeurs glandulaires.

Existe-t-il autant de formes de tumeurs glandulaires qu'il existe de glandes dans l'organisme? En d'autres termes, un adénome du sein est-il discernable histologiquement d'un adénome de l'intestin, un épithéliome, un carcinome mammaires d'un épithéliome, d'un carcinome rectaux? Si l'on n'étudie les tumeurs qu'à un faible grossissement, de façon à n'en apercevoir que la constitution générale, le mode d'agencement des éléments épithéliaux dans leur stroma conjonctif, la distinction est difficile, sinon impossible à établir; elle est en tous cas d'autant plus impossible que le degré de la désorientation cytodiérétique est plus accentué, car les cellules perdent leur caractère d'origine en raison directe de l'intensité de leur désorientation. En d'autres termes, on distingue plus aisément l'élément d'origine d'un adénome que celui d'un carcinome. Mais la distinction devient plus aisée si, après avoir étudié l'anatomie de la tumeur, on poursuit l'examen à un plus fort grossissement des cellules qui la constituent. Ce fait, récemment vérifié par CAZIN (1897), s'explique par la nature même du mécanisme de formation des tumeurs. Dans l'adénome, ce mécanisme laisse à la couche glandulaire sa constitution histologique normale; donc rien de surprenant si nous reconnaissons dans une telle néoformation l'élément qui lui a donné naissance; mais si, dans les autres formes plus fortement désorientées, cette constitution histologique tend à disparaître, nous n'en constatons pas moins que chaque cellule prise en particulier continue d'évoluer vers sa fin physiologique. Par conséquent, dans l'épithéliome cylindrique, nous pourrons encore distinguer la cellule glandulaire de l'intestin de la cellule glandulaire de la mamelle.

En arrivant aux carcinomes cependant, la question devient à peu près insoluble, et voici pourquoi : on a vu, à propos des carcinomes tégumentaires, que l'évolution cellulaire pouvait s'y produire soit à l'état adulte, ce qui est relativement rare — à l'exception de ceux de la langue où l'exception devient la règle — tantôt au contraire à l'état embryonnaire, c'est-à-dire sous la forme que présentent les bourgeons de la couche basilaire au moment où, vers les premiers mois de la vie fœtale, ils s'enfoncent dans le derme pour y former les futures glandes. C'est là un fait aujourd'hui admis par tous les histologistes et qui a même servi

de base à la classification de M. Baud dont nous avons donné le tableau p. 40. Or les tumeurs glandulaires présentent également cette distinction, et la plupart des carcinomes que nous voyons se développer aux dépens des épithéliums glandulaires évoluent à l'état embryonnaire. C'est assez dire que, sous cette forme, leurs cellules, n'atteignant jamais l'état adulte, ne peuvent présenter les différenciations fonctionnelles qui leur donnent dans chaque glande de l'économie un caractère particulier, un faciès aisément reconnaissable. D'après Cazin, cependant, les modifications colloïdes que l'on observe dans certains cancers du rectum seraient le fait, non pas d'une dégénérescence pathologique de la cellule cancéreuse, mais bien au contraire d'une évolution physiologique de celle-ci. Le carcinome à mucus du rectum serait donc, si l'opinion de Cazin est juste, comme je suis porté à le croire, un carcinome évoluant vers l'état adulte, homologable par conséquent, au point de vue de l'état évolutif, aux carcinomes adultes de la langue.

De ce que nous venons de dire découle une conséquence, à savoir : la nécessité de connaître la constitution intime des diverses cellules glandulaires aux dépens desquelles peuvent naître et se développer les néoformations épithéliales. Nous pouvons en effet supposer connues et passer sous silence l'anatomie microscopique proprement dite de ces glandes dont la description se trouve dans tous les traités classiques d'anatomie ou d'histologie. L'étude approfondie des cellules glandulaires prises dans chaque organe nous entraînerait même bien loin des limites que nous nous sommes tracées, si nous voulions la faire aussi complète qu'il serait nécessaire dans un traité *ex professo*. Mais comme je n'ai pas la prétention d'écrire ici une monographie des tumeurs épithéliales, je vais me borner à tracer succinctement un tableau de la structure des cellules des glandes salivaires, sudoripares et mammaires. Ces trois sortes de glandes correspondent aux formes de tumeurs les plus répandues ; elles nous suffiront pour les descriptions qui vont suivre et qui se rapportent en majeure partie à des tumeurs de ces organes.

Les glandes salivaires ont été l'objet d'études très approfondies de la part de Ranvier, Heidenhain, F. Boll et beaucoup

d'autres auteurs aux travaux desquels l'on peut avoir recours pour se rendre compte de leur structure et de leur rôle physiologique. Ne nous occupons ici que de leur anatomie cellulaire.

M. Ranvier distingue dans le tissu cellulaire de ces glandes deux sortes de cellules, les unes muqueuses, les autres séreuses. Les cellules muqueuses sont des éléments volumineux, en forme de raquette, dont la queue est tournée vers la membrane basale. Le noyau se trouve contenu dans la partie la plus effilée de la cellule dont le reste du corps contient une matière transparente, semi-liquide, le mucus, qui, à un moment donné, se trouve expulsé hors de l'élément qui l'a sécrété. Ces cellules muqueuses constituent à elles seules toute la glande parotide.

Dans les glandes sous-maxillaire et sublinguale, l'on voit, outre les cellules précédentes, des éléments plus petits en forme de calotte ou de croissant et qui occupent la place assignée dans les autres glandes aux cellules basilaires. Ces cellules, qui ont reçu le nom de croissants de Gianuzzi, sont considérées par les uns (Ranvier) comme des éléments distincts à qui ils donnent le nom de cellules séreuses, par les autres (Heidenhain) comme des éléments jeunes destinés à assurer la rénovation de l'épithélium glandulaire. Ranvier, pour combattre cette opinion d'Heidenhain, invoque le fait que certaines glandes comme la parotide ne possèdent pas une seule cellule séreuse et que pourtant leur épithélium se multiplie tout comme celui des glandes mixtes qui en possèdent. Il est incontestable cependant que les caractères de ces éléments, chromatophilie, taille considérable du noyau, siège, etc., sont ceux d'éléments de rénovation. Ce qu'il faut retenir surtout et qui nous importe le plus ici, c'est le fait reconnu par tous les observateurs que la cellule épithéliale salivaire produit dans son protoplasma des vacuoles de mucus qui émigrent vers la lumière de l'acinus pour former la sécrétion salivaire.

Les canalicules excréteurs des glandes salivaires ont un épithélium cylindrique à une seule couche de cellules très régulièrement agencées et dont le protoplasma présente des stries longitudinales plus ou moins accusées. Le corps des cellules épithéliales des canalicules possède une compacité

plus grande que celui des cellules salivaires; sous l'influence de l'acide osmique et de la safranine, il prend une teinte jaunâtre qui permet de le distinguer à première vue.

On peut considérer comme des glandes salivaires rudimentaires toutes les glandes acineuses à mucus qui tapissent la plus grande partie de la muqueuse buccale, la face interne des lèvres, des joues, le palais, la face inférieure du voile du palais. Ces glandes sont très souvent le siège de productions néoplasiques et ont, à ce point de vue, presque autant d'intérêt que les glandes salivaires proprement dites dont elles ont le rôle et la structure.

La cellule sudoripare est bien connue depuis les travaux de Ranvier (1869); Hermann (1881); Ficatier (1882). C'est une cellule à sécrétion mérocrine, dont la durée, par conséquent, doit être assez grande. Elle constitue, par son assemblage, une rangée unique autour du tube glomérulaire et ne possède point, comme c'est le cas dans la plupart des glandes holocrines, d'éléments de remplacement interposés entre elle et la basale. Il semble démontré, après les observations de M. Ranvier, que les éléments considérés comme tels, sont des fibres musculaires obliques sous-épithéliales sur lesquelles s'implantent les cellules. On peut distinguer, dans la cellule sudoripare, un corps strié longitudinalement, possédant le noyau, une base plus ou moins profondément lobée (expansions basilaires) et une zone supérieure hyaline représentant le produit de sécrétion de la glande prêt à être mis en liberté. Les éléments musculaires seraient, d'après les auteurs que je viens de citer, remplacés par des cellules basilaires dans la partie droite ou canal excréteur de la glande.

De toutes les glandes de l'organisme, la glande mammaire est peut-être la plus intéressante au point de vue de ses transformations néoplasiques. Elle se comporte, en effet, tantôt comme une glande holocrine durant les derniers temps de la grossesse et, à ce moment, affecte une disposition anatomique que nous retrouverons dans certaines adénomes et épithéliomes; tantôt, au contraire, pendant la lactation, elle devient franchement holocrine et ne comporte plus qu'une seule couche de cellules.

Il serait extrêmement intéressant de suivre parallèlement ces diverses modifications dans la glande mammaire au repos, en activité et en état d'hyperplasie pathologique. Nous ne pensons pas que ce travail ait été tenté et il ne pouvait venir à notre pensée de l'entreprendre dans un ouvrage qui n'a pour but que de donner un tableau d'ensemble des tumeurs épithéliales.

CHAPITRE XVI

Euthéliomes glandulaires. — Adénomes.

Définition des adénomes. — Rareté relative de ces tumeurs. — Acceptions diverses données au terme adénome. — Adénomes de la mamelle. — Du rectum. — Du foie. — Des glandes sudoripares.

En l'état actuel de nos connaissances anatomo-pathologiques sur les adénomes, il serait à peu près impossible de présenter un tableau comparatif des tumeurs de cet ordre dans les diverses glandes de l'économie. Si, en effet, nous connaissons quelques observations isolées de tumeurs qualifiées adénomes et se rapportant à la plupart de ces glandes, les figures et les descriptions qui en ont été données ne permettent pas toujours de s'assurer de l'état exact et du degré d'évolution de leurs cellules constitutives. Cette remarque s'applique surtout aux travaux les plus anciens effectués naturellement au moyen d'une technique moins parfaite que celle actuellement usitée et dans lesquels les auteurs se sont beaucoup plus appliqués à décrire les rapports de structure du stroma et de l'élément épithélial qu'à chercher à découvrir dans celui-ci des détails d'organisation dont on ne soupçonnait même pas l'existence à leur époque.

Ce qui caractérise en effet l'adénome tel que nous le comprenons ici, c'est la régularité de l'orientation cellulaire dans la direction de la lumière de la glande, le petit nombre de couches cellulaires (une ou deux) qui constituent le revêtement épithélial et enfin la limitation bien nette de ce revêtement épithélial en dehors par la membrane basale en dedans, par la ligne continue et régulière des cellules contiguës à la lumière du tube. Les

adénomes qui possèdent réellement tous ces caractères ne sont pas communs ; il s'en faut, au contraire, de beaucoup. Je n'en ai rencontré, pour ma part, qu'un seul cas dans la glande mammaire, c'est celui du n° 33, dont on trouvera plus loin la description. Bien qu'ils ne semblent pas aussi rares dans l'intestin et surtout dans le rectum, je n'ai pu y trouver un seul exemple aussi typique que celui du sein d'un adénome pur. Pourtant, sous le nom de *carcinoma adenomatosum simplex*, Hauser en représente deux dans ses figures 1, 2, 9 ; un seul, celui de la figure 1, me paraît absolument typique.

Si cependant l'adénome typique est rare dans toutes les glandes à l'état pur, c'est-à-dire s'il est rare de voir une tumeur évoluant entièrement sous la forme d'adénome, il est, au contraire, très commun de trouver sur les frontières d'épithéliomes ou de carcinomes glandulaires lorsque ceux-ci s'étendent par transformation, ainsi que nous l'avons expliqué p. 114, il n'est pas rare, dis-je, de rencontrer une zone où la prolifération néoplasique en est à la phase transitoire d'adénome. Nous verrons tout à l'heure que cette zone transitoire, qui peut manquer dans les tumeurs où la prolifération a lieu par envahissement, possède tous les caractères de véritables adénomes.

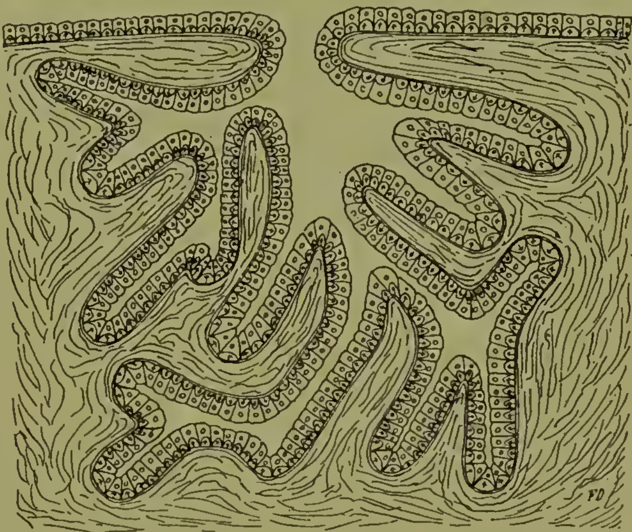


Fig. 81.
Schéma de l'orientation de la division cellulaire dans l'adénome. Les flèches indiquent le sens des divisions cellulaires.

Pour bien discerner dans les cas douteux si l'on a affaire à une de ces tumeurs ou à un épithéliome glandulaire, il est nécessaire d'effectuer sur les tissus des coupes extrêmement minces et passant par divers points du néoplasme. Presque toujours, en effet, les tubes de l'adénome sont assez étroits

et contournés sur eux-mêmes; il peut arriver alors que sur les coupes épaisses on prenne pour des lobules d'épithélium massif soit des coupes tangentielles de tubes, soit même des acinis tout entiers qui, grâce à leur petite taille, échappent à l'action du rasoir. C'est là un écueil qu'il suffit d'ailleurs de signaler pour mettre chacun à même de l'éviter.

Autant les vrais adénomes sont rares, autant au contraire sont communes les formes intermédiaires entre ces tumeurs et les épithéliomes glandulaires. Il est, pour cette raison, impossible de tracer une limite bien nette entre les deux genres de tumeurs. Très souvent on trouve des néoformations épithéliales tubulaires ou acineuses assez nettement limitées du côté du stroma par une ligne basale continue, et cependant l'épithélium qui les constitue s'est épaissi en trois, quatre et même cinq couches en certains points. De plus, tandis que dans l'adénome vrai la lumière glandulaire est pure, nettement limitée et *dans la majorité des cas vide de tout coagulum formé de débris cellulaires,* dans les formes plus voisines de l'épithéliome, cette lumière est plus ou moins anfractueuse, mal limitée et contient *toujours* des détritus cellulaires. C'est là un caractère fondamental et un bon critérium distinctif des adénomes types et des formes qui leur succèdent immédiatement dans la série, en gardant quelques-uns de leurs caractères.

L'adénome peut dans certains organes glandulaires massifs, comme la mamelle, présenter quelques points de ressemblance avec le fibrome. C'est ainsi, par exemple, que dans un cas cliniquement diagnostiqué comme fibrome du sein, j'ai trouvé des îlots identiques à ceux de l'adénome vrai et, immédiatement à côté, d'autres points qui reproduisaient fidèlement la figure 160 de Ziegler (trad.) intitulée fibrome intracanaliculaire. Existe-t-il un critérium distinctif de ces tumeurs, ou bien doit-on les considérer comme des formes voisines servant de transition entre les tumeurs conjonctives et les tumeurs épithéliales? La question est assez difficile à résoudre. Certes, lorsque, selon l'observation de Cornil et Ranvier (t. I, p. 340), une tumeur de cette nature enlevée une première fois récidive sous forme de fibrome pur on peut conclure que la présence des acinis ou des tubes glandulaires n'y était qu'accessoire et que la prolifération

conjonctive seule contribuait à l'accroissement du néoplasme. Mais c'est là un moyen de contrôle qui se présente assez rarement à l'observateur. Je crois qu'il peut exister des formes d'adénomes vraies, analogues à celles de ZIEGLER et à celle que je figure plus loin (*fig.* 86), proliférant indéfiniment avec l'aspect de tumeurs fibreuses parcourues par des tubes glandulaires, mais je crois aussi que dans le cas de fibromes les acinis glandu-

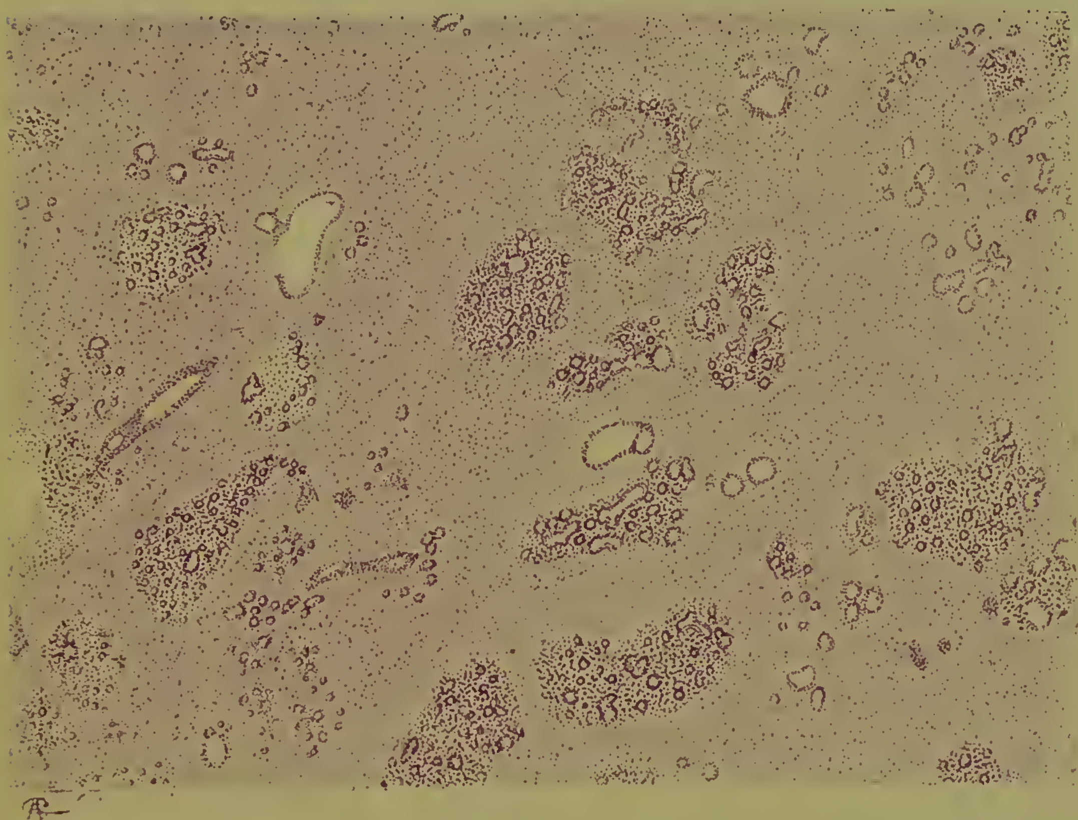


FIG. 82.

Adénome acineux de la glande mammaire (n° 33. C. L.) dans lequel la disposition anatomique normale de la glande est encore bien indiquée. Gross. 16/1.

laires préexistants sont susceptibles de conserver dans la tumeur d'origine leur individualité, et leur vitalité au moins pendant un certain temps. La question n'a heureusement d'ailleurs qu'un intérêt histologique, car, au point de vue clinique, adénomes et fibromes possèdent les mêmes caractères de bénignité. Nous y reviendrons plus longuement quand nous parlerons des adénomes de la mamelle.

Les cas d'adénomes véritables sont si rares que l'on ne peut

guère, à moins de longues années de recherches et de patientes investigations, espérer grouper par soi-même un nombre suffisant d'observations pour en faire une monographie. D'autre part, l'histoire de ces tumeurs est si intéressante, si instructive au point de vue du cycle évolutif des néoplasies épithéliales que ce serait dommage de nous contenter des résultats qui nous ont été fournis par le hasard sans puiser dans les travaux de nos devanciers. Ce serait négliger une source précieuse de faits souvent fort exactement décrits et nous priver volontairement de matériaux dont l'ensemble va tout au moins nous permettre d'acquérir une idée générale de la notion et de l'évolution des adénomes.

C'est ainsi que nous aurons recours aux travaux de Cadiat, Hermann et Lesur (1885), Labbé et Coyne (1876) pour contrôler et vérifier les observations assez complètes, d'ailleurs, que j'ai pu recueillir sur les tumeurs glandulaires du sein, les seules dont il m'ait été donné de voir le cycle évolutif dans tout son développement.

La belle monographie de Hauser des tumeurs glandulaires de l'estomac et du gros intestin me permettra de rattacher entre elles mes observations sur le même sujet, d'en combler les lacunes et de tracer de ces tumeurs un tableau rigoureusement parallèle à celui des tumeurs du sein.

Les adénomes des glandes sudoripares et sébacées ont été l'objet de travaux fort intéressants de la part de MM. Darier (1889), Jacquet (1887), Balzer et Ménétrier (1885), sans compter ceux du maître éminent, M. le professeur Verneuil, qui a été le premier à en démontrer l'importance.

Les glandes salivaires sont aussi le siège de productions néoplasiques, décrites parfois sous le terme impropre d'épithéliomes (Fonnegra, 1883), mais qui ne diffèrent en rien des véritables adénomes.

Enfin, des travaux nombreux sur le foie démontrent que cet organe, pas plus que les autres glandes de l'économie, n'échappe à la loi de succession des tumeurs épithéliales.

Il est assez difficile de se rendre un compte exact de ce que les auteurs, surtout les plus anciens, ont décrit sous le nom d'adénomes. Ce terme, employé au début comme représentant pour Broca et son école tout un groupe de tumeurs bénignes

assez hétérogène, s'est peu à peu restreint dans ses applications au point qu'aujourd'hui certains auteurs considèrent les véritables adénomes comme une rareté histologique. L'opinion la plus juste et qui correspond le mieux au développement du cycle évolutif des tumeurs épithéliales est celle exprimée par Cornil et Ranvier dans leur *Traité* (t. I, page 338), par la définition suivante : « Les adénomes sont pour nous des tumeurs qui offrent la même structure que les glandes. » Dans les pages qui suivent cette définition, ces auteurs insistent à plusieurs reprises

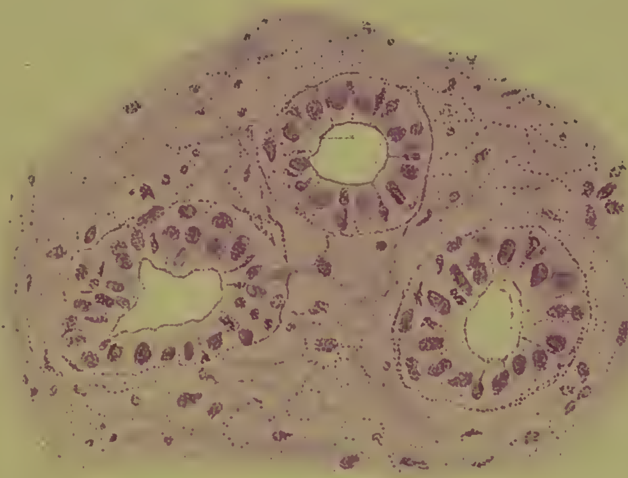


Fig. 83.

Coupe transversale de trois culs-de-sac glandulaires de la tumeur précédente. Gross. 250/1.

sur la différence profonde qui sépare les tumeurs glandulaires tubulées à épithélium anormal des adénomes vrais qui contiennent un épithélium normal.

A côté de cette opinion si précise et si nette nous voyons, par contre, des observateurs qui confondent les vrais adénomes avec des épithéliomes, et voire même des carcinomes. Pour Labbé et Coyne (p. 46), par exemple, les cas considérés comme des adénomes vrais doivent être rapportés à la variété de tumeurs décrites par Billroth sous le nom d'épithéliome intracanaliculaire. Nous verrons que cet épithéliome n'a aucun des caractères de l'adénome. Les mêmes auteurs confondent, sous le nom de fibromes, toutes les néoplasies bénignes du sein autres que les sarcomes,

les myxomes, les enchondromes. Une partie de leurs fibromes correspond, par conséquent, à des adénomes.

Pour la grande majorité enfin de l'école allemande l'adénome n'est qu'une variété de carcinome, le *carcinoma adenomatosum simplex*.

Il importe donc de faire remarquer tout d'abord que nous attachons au terme d'adénome la signification qui lui est attribuée par Cornil et Ranvier et que nous définissons ainsi les tumeurs qui peuvent être comprises sous cette commune désignation. « *Des tumeurs glandulaires évoluant sous la forme du tissu glandulaire normal sans hyperplasie ni hétérotopie de son épithélium de revêtement.* » Commençons par examiner à ce point de vue la glande mammaire.

Adénomes de la mamelle. — Les tumeurs qui correspondent exactement à la définition précédente sont rares dans la mamelle, ou plutôt la néoformation épithéliale y est presque toujours dénaturée par la prolifération concomitante du tissu conjonctif du stroma, à tel point que, pour beaucoup d'auteurs, adénomes et fibromes ne font qu'une seule et même classe de tumeurs. Nous avons déjà quelques pages plus haut effleuré ce sujet; nous devons y revenir ici un peu plus longuement.

Cadiat (1874, p. 1) reconnaît parfaitement l'ordre chronologique des tumeurs et admet que l'adénome est la forme initiale des tumeurs kystiques du sein ; mais il tend à considérer l'adénome comme un produit de prolifération des éléments glandulaire et conjonctif, tandis que le carcinome ne serait que le produit de la prolifération du premier. Toutes les tumeurs fibreuses du sein reconnaîtraient la même origine que l'adénome dont elles ne seraient que des phases ultérieures de développement; de telle sorte que les fibromes péricanaliculaire et intracanaliculaire de Ziegler, par exemple, aussi bien que ses adénomes tubulaire et acineux, ne seraient pour Cadiat que des tumeurs adénoïdes.

Deux années plus tard nous voyons une théorie à peu près analogue soutenue par Labbé et Coyne. Ces auteurs en arrivent à ranger toutes les tumeurs bénignes d'origine glandulaire parmi les fibromes et en séparent sous le nom d'épithélioma intracanaliculaires, qu'ils pensent, à tort d'ailleurs, devoir assi-

miler aux vrais adénomes, les formes dans lesquelles l'épithélium de revêtement prolifère dans l'intérieur des tubes et des acinis.

Que doit-on penser de cette façon de faire de l'adénome une sorte de tumeur fibro- ou conjonctivo-glandulaire ?

Toutes les néoplasies épithéliales ont, peu ou prou, un système conjonctif de soutènement qui croît avec elles, les

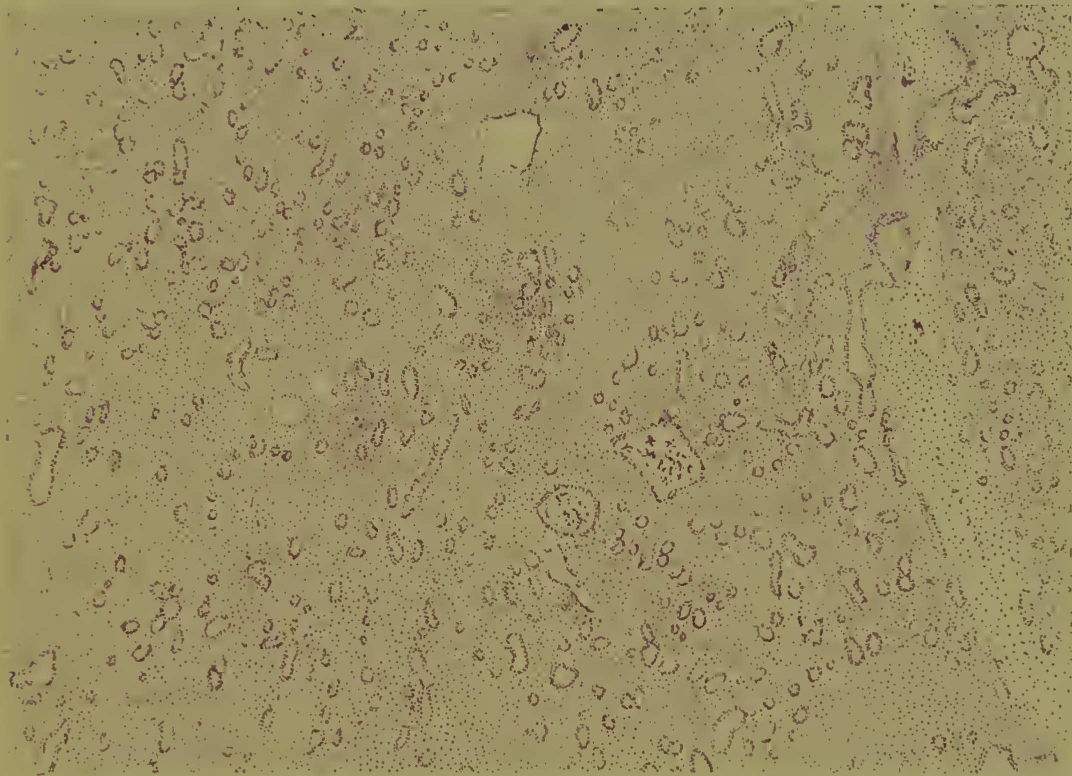


Fig. 84.

Adénome tubulé de la glande mammaire (n° 62 *bis*. C. L.). La disposition acineuse a fait place à une répartition plus égale des culs-de-sac glandulaires dans le stroma. Certains de ces culs-de-sac sont agrandis et forment de petits kystes très nombreux en plusieurs points de la tumeur. Gross. 16/1.

englobe et constitue en somme une partie aussi, parfois même plus importante de leur masse que l'élément épithélial lui-même. Tel est le cas, par exemple, dans le squirrhe où l'élément conjonctif étouffe pour ainsi dire l'élément glandulaire au fur et à mesure de sa production. Cela n'empêche que nul ne songe actuellement à nier le rôle essentiel, prépondérant de la cellule épithéliale dans la formation de ces tumeurs. Par conséquent, le fait de la prédominance du stroma fibreux, de sa prépondérance

absolue même, ne constitue pas un caractère suffisant pour assigner à l'élément conjonctif qui le forme le rôle actif dans la formation des adénomes et pour autoriser à ranger ceux-ci parmi les fibromes. Faut-il considérer comme tels les néoplasmes dans lesquels l'acinus glandulaire a perdu sa forme acineuse pour revêtir l'aspect de fentes ou de lacunes et réserver le nom d'adénomes à ceux où les glandes hypertrophiées gardent encore un peu de leur aspect primitif? Cette manière de résoudre la difficulté me paraît plus artificielle que naturelle, pour la bonne raison que l'on trouve tous les termes de passage entre les deux formes, que l'on serait fort embarrassé de dire où finissent et où commencent l'adénome tubulaire et le fibrome intracanaliculaire de Ziegler, son adénome acineux et son fibrome péricanaliculaire, et que sur la même coupe d'un néoplasme on trouve, voisinant, les deux formes. Ne vaudrait-il pas mieux admettre que dans certains cas le tissu glandulaire et le tissu fibreux ont un pouvoir de prolifération équivalent, que dans d'autres le second l'emporte sur le premier, tout comme dans le squirrhe, et qu'enfin dans ces formes à développement épithélial exubérant, comme le représente, par exemple, la figure 85 la désorientation cellulaire est la cause de ces intrications de tissus tout comme nous avons essayé de le démontrer pour un euthéliome tégumentaire aussi compliqué que celui du n° 198? En admettant cette manière de voir, on considérerait comme adénomes types de la glande mammaire ceux dans lesquels les lobules glandulaires ont conservé leur groupement normal (*fig.* 82) et partant de ce type l'on suivrait les diverses modifications qu'il subit dans la série des tumeurs de même nature jusqu'à la réduction de l'épithélium à l'état de travées ou de tubes ramifiés. On réserverait alors le nom de fibromes pour les tumeurs qui — comme cela se passe partout ailleurs — ne contiennent que du tissu fibreux avec ou sans vestiges d'acinis glandulaires atrophiés, mais ne présentant aucune autre modification dans leur agencement que celle occasionnée par l'atrophie. Il est évident que quand un fibrome débute dans un lobule glandulaire quelconque, il englobe une certaine quantité des acinis de cette glande. Ces acinis tendent à se réduire, à s'atrophier. La prolifération conjonctive peut être à la fois assez peu intense pour ne pas atrophier les glandes

qu'elle entoure et assez étendue pour en circonscrire un grand nombre. Les glandes existent dans ce cas, préformées dans la tumeur fibreuse, mais n'en constituent qu'un élément accessoire au même titre que le sont les muscles, par exemple, dans un cancer infiltré de la langue. Si l'on enlève chirurgicalement une tumeur à ce stade de développement on aura quelques raisons

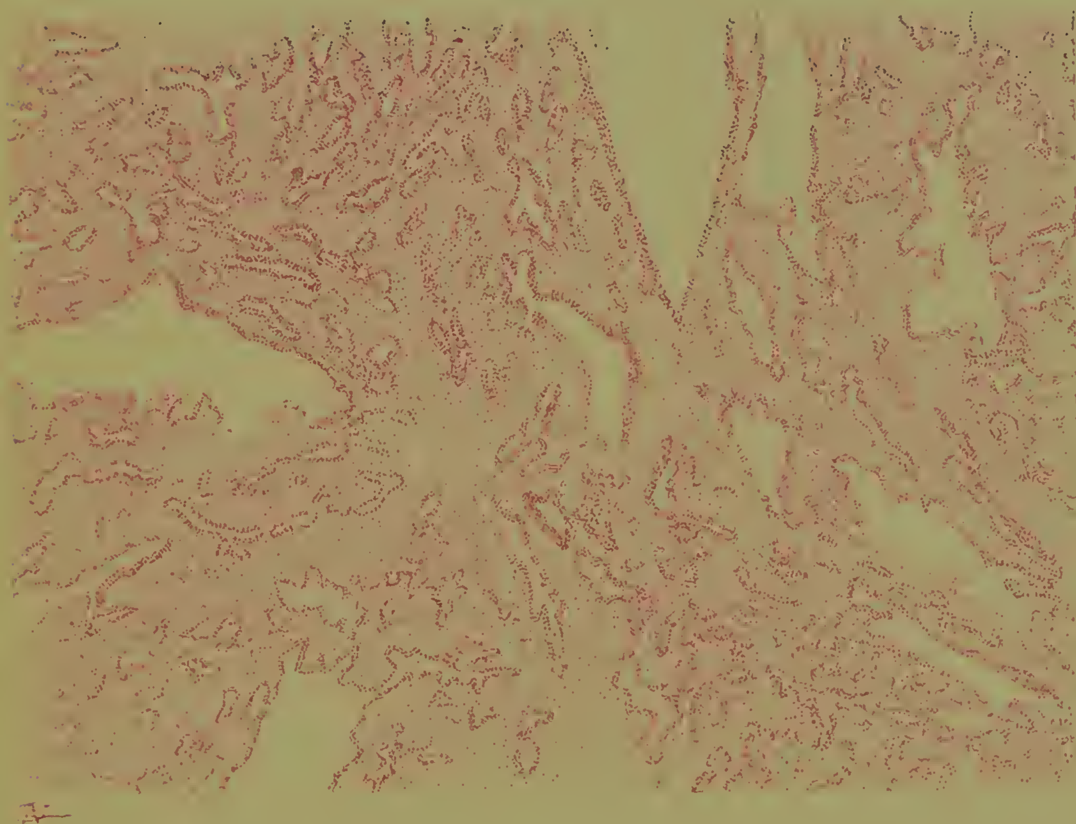


Fig. 85.

Adénome papilleux de la glande mammaire d'après une préparation de M. Lyot. Gross. 16/1.

d'en faire un adénome, et si cette tumeur, par suite d'extirpation incomplète, récidive sous forme de fibrome pur, l'on pourra, par une déduction fort logique en apparence, conclure à la parenté de l'adénome et du fibrome. Peut-être est-ce là l'explication de tous ces cas où l'on voit des tumeurs conjonctives contenant des glandes récidiver sous forme de myxomes, de sarcomes, etc.

Pour les raisons que je viens d'énumérer, je considère comme des euthéliomes glandulaires toutes les tumeurs dans lesquelles

la prolifération épithéliale concourt avec la prolifération conjonctive à former la masse néoplasique et, me basant là-dessus, je passe à la description de celles qui répondent à cette définition.

Le cas n° 33 correspond à la figure d'adénome mammaire la plus typique que j'aie rencontrée. Tumeur ovoïde aplatie, bien limitée, sinon encapsulée, grosse comme un œuf et présentant à la coupe l'aspect d'un tissu dense, uniformément garni d'acinis glandulaires blanchâtres, du volume d'une tête d'épingle environ. Sur une large coupe à la celloïdine (*fig.* 82), on voit que ces acinis sont groupés de façon assez régulière, que chacun d'eux est entouré de son tissu fibreux péri-acineux, et que nulle part l'atrophie du tissu glandulaire ne détermine la formation de travées ou de nids de cellules mortes, comme on en voit dans d'autres formes. Toutes les parties de la tumeur sont bien vivantes.

Des fragments de cet adénome fixés au flemming, coupés à la paraffine et colorés soit à la safranine, soit à l'hématoxyline, permettent d'étudier de plus près les parties constitutives de la tumeur; on voit alors (*fig.* 83) que chaque lobule glandulaire est limité par une membrane conjonctive ou basale bien nette, et qu'il est revêtu d'un épithélium prismatique régulier, dont les noyaux cellulaires sont orientés d'une façon radiaire de la périphérie au centre. Les bords libres des cellules, se continuant sans interruption les uns avec les autres, délimitent une lumière glandulaire parfaitement régulière. Si l'on veut bien comparer la figure 82 avec celles que l'on connaît de l'acinus glandulaire normal de la mamelle, on verra que leurs structures et leurs dispositions sont fondamentalement identiques.

De place en place, les cavités glandulaires s'élargissent pour donner naissance à des kystes microscopiques, productions qui manquent rarement dans l'adénome et sur la nature desquelles nous allons revenir tout à l'heure.

Les canalicules excréteurs des acinis semblent intacts, ou du moins assez peu modifiés pour que leur fonction ne soit point entravée. L'on connaît d'ailleurs l'intéressante observation de Goyraud, qui vit un adénome de la mamelle sécréter du lait au cours d'une grossesse exactement comme la glande saine.

Le contenu des tubes glandulaires est tantôt vide, tantôt

rempli par un coagulum granuleux homogène, mais l'on n'y observe pas de cellules en dégénérescence.

Nous appliquerons à cette forme d'adénome le nom d'*adénome acineux*, déjà employé par les auteurs.

Je dois à l'obligeance de mon ami Veillard une autre tumeur très voisine de la précédente, mais dans laquelle on observe quelques modifications de structure dans la disposition des culs-

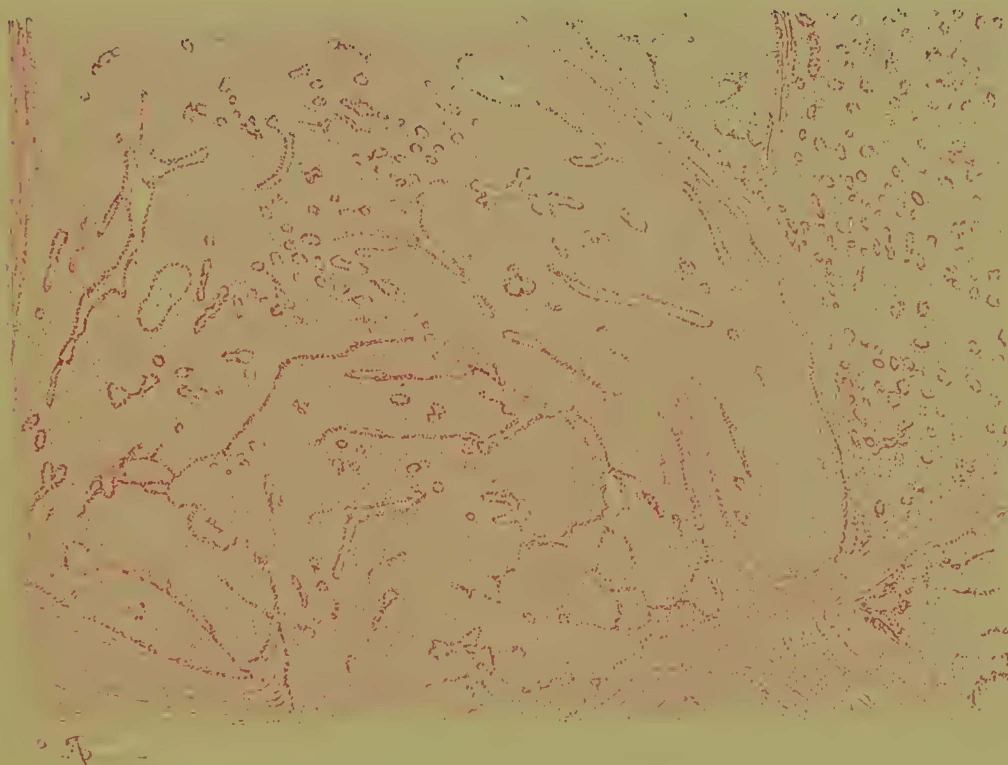


Fig. 86.

Adénome canaliculé de la glande mammaire. Vers la droite de la figure on aperçoit une région où la structure des culs-de-sac glandulaires se rapporte absolument à la forme tubulée. Gross. 16/1.

de-sac glandulaires aussi bien que dans celle de leur épithélium de revêtement ; c'est le cas n° 62 *bis*, dont je donne (*fig.* 84) une vue d'ensemble. Dans cette forme, la prolifération conjonctive s'est effectuée dans une proportion à peu près égale à la prolifération glandulaire, mais d'une façon moins hautement structurée, de telle sorte que la disposition acineuse a disparu à peu près totalement. Il en est résulté un aspect tubulé plus exagéré en certains points que celui que représente la figure

d'ensemble. Cet adénome correspond à l'*adénome tubulé* de ZIEGLER, et c'est le nom que nous pourrons lui appliquer.

La prolifération endotubulaire tend à perdre un peu de son caractère nettement normal pour se rapprocher de celui que nous verrons plus exagéré dans les épithéliomes cylindriques de la mamelle. Je donne ici cette forme non comme un type d'adénome rigoureusement conforme à la définition, mais comme un terme de transition appartenant encore au type euthéliome glandulaire, quoique voisin du type épithéliome. Dans cette tumeur, en effet, le revêtement des tubes, quoique limité extérieurement par une basale et intérieurement par une lumière continue, tend à s'épaissir. On distingue dans la plupart de ceux-ci deux couches de cellules plus jeunes, plus voisines de l'état embryonnaire que celles de l'adénome précédent.

Que les tubes glandulaires, au lieu de garder leur contour plus ou moins circulaire, se plissent et s'intriquent les uns dans les autres, nous passerons par des transitions insensibles à une autre forme d'adénome que je n'ai pas recueillie par moi-même, mais dont j'ai pu étudier des préparations provenant du D[r] LYOT et qu'il a bien voulu me permettre de faire dessiner (*fig.* 85). Il est impossible, dans ce cas, de ne pas reconnaître la prédominance de l'élément épithélial sur l'élément conjonctif; d'autre part, l'on ne peut s'empêcher, lorsqu'on étudie concurremment l'adénome tubulé précédent et celui de la figure 85, de constater combien de traits communs les unissent. Çà et là, sur l'adénome tubulé, des zones apparaissent avec l'aspect intriqué des tubes glandulaires caractéristiques de l'adénome de LYOT, tandis que sur celui-ci on trouve aussi des zones qui pourraient être prises pour une région d'adénome tubulé. C'est là un type auquel le nom d'*adénome papilleux* s'appliquerait assez justement.

Je n'ai pu distinguer d'une façon aussi précise que dans les deux cas précédents à quel degré d'orientation évoluait l'épithélium de cet adénome. Il possède, autant qu'il m'a semblé, deux couches de cellules; peut-être même l'hyperplasie est-elle un peu plus développée que dans le cas d'adénome tubulé, mais j'ai eu trop peu de faits sous les yeux pour pouvoir me rendre compte si cette hyperplasie est en raison de la forme des tubes

épithéliaux ou si elle en est indépendante. C'est cette dernière opinion cependant que je serais porté à admettre.

J'en arrive enfin au type le plus fibreux de l'adénome, à



Fig. 87.

Coupe verticale d'un adénome du rectum *carcinoma adenomatosum simplex*, d'après Hauser (1890). Gross. 80/1.

celui que certains auteurs considèrent comme un fibrome (fibrome intracanaliculaire de Ziegler), à cause de la prédominance, dans sa masse, du tissu conjonctif. J'ai pu en étudier un exemple provenant d'une opération de mon maître, M. le

professeur Le Dentu, et qui est intéressant en ce qu'il montre bien (*fig.* 86) la relation qui existe entre ces tumeurs et les adénomes tubuleux et papillaires. L'on peut voir, d'une part, sur la partie droite de la figure une région encore à l'état d'adénome tubuleux et sur le reste de la coupe les travées pleines ou tubulaires ramifiées, caractéristiques de cette sorte de tumeur.

C'est bien à tort, selon moi, que l'on donne à cette forme de néoplasme l'épithète d'*intracanaliculaire,* qui ferait supposer que le stroma prolifère *à l'intérieur* des tubes glandulaires. En réalité, il ne se passe rien de semblable; les tubes conservent toujours ici, comme avant, l'intégrité absolue de leurs parois et la prolifération conjonctive est toujours *extracanaliculaire;* seulement, comme elle prédomine sur la prolifération et l'extension des tubes glandulaires, elle comprime ceux-ci latéralement. La forme semi-lunaire ou presque hémisphérique des végétations conjonctives a fait dire que ces végétations proliféraient dans des kystes formés par les tubes glandulaires dilatés. Mais s'il en était ainsi entre la forme tubuleuse, que l'on peut voir à droite (*fig.* 86) et qui représente la phase initiale de la néoplasie et la forme en travées semi-circulaires qui en est le terme ultime, on apercevrait des cavités kystiques représentant la phase intermédiaire du développement. Il n'en est rien, et si sur certains points de la tumeur on peût découvrir quelques cavités kystiques, on trouve, par contre, toutes les transitions entre le tube épithélial circulaire et la travée aplatie ramifiée. L'on peut donc admettre qu'il s'agit ici d'un véritable adénome fibreux, débutant comme un adénome tubuleux et devenant par la compression de ses tubes à la suite de la prédominance de son stroma conjonctif un adénome à forme squirrheuse. Nous donnerons à cette forme de tumeur le nom d'*adénome canaliculé* en raison de la disposition de ses travées épithéliales.

L'évolution cellulaire de l'*adénome canaliculé* que j'ai étudié m'a paru rigoureusement centrifuge; toutes les cellules avaient leur grand axe perpendiculaire à leur base d'implantation; ces cellules, dont le noyau se colore fortement par les couleurs d'aniline ou par l'hématoxyline, présentaient certains caractères particuliers que nous étudierons dans le chapitre XIX,

consacré à l'évolution cellulaire des adénomes envisagée en elle-même.

Il ne sera pas sans intérêt d'établir une comparaison rapide entre la disposition des masses épithéliales par rapport à leur stroma conjonctif dans les adénomes du sein et dans les tumeurs atypiques du même organe, les carcinomes. Ces deux formes, si différentes l'une de l'autre, proviennent du même élément glandulaire qui, dans le premier cas, demeure typique, dans le second au contraire évolue sans aucun ordre. Eh bien, si par la

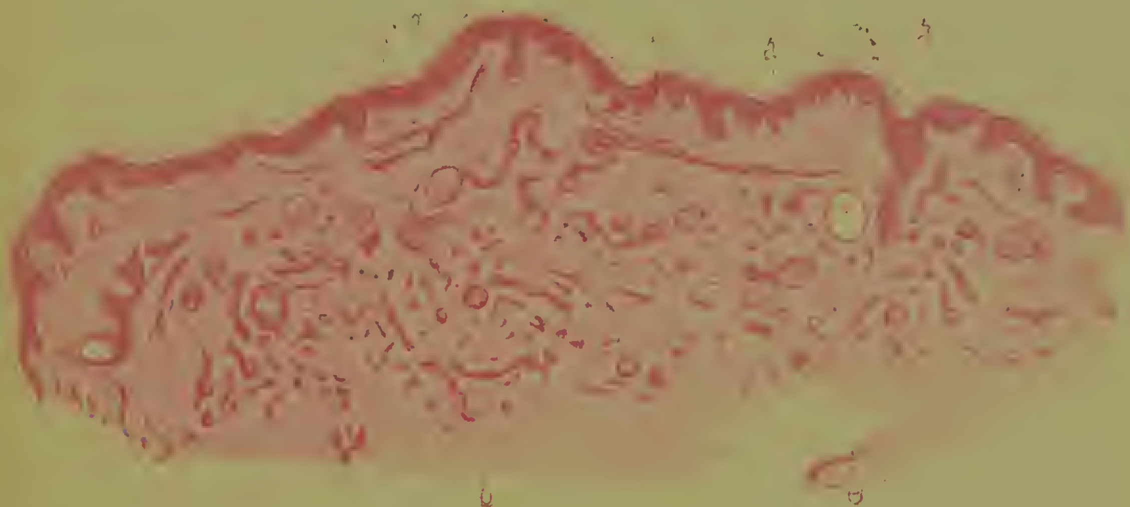


Fig. 88.

Adénome des glandes sudoripares. *aa*, boyau épithélial s'abouchant dans un kyste, lequel est rempli de matière colloïde ; *b*, boyau épithélial ramifié dont quelques cellules ont dégénéré, ce qui démontre le mode de développement des kystes ; *c*, kyste volumineux vidé accidentellement de son contenu ; *d*, embouchure d'une glande sudoripare avec bourgeonnement latéral ; *ee'*, vaisseaux. D'après Jacquet et Darier (1887).

pensée nous remplissons de cellules atypiques les espaces intratubulaires des adénomes acineux, tubuleux, papilleux et caniculé, nous obtiendrons autant de formes subjectives de carcinomes correspondant à des réalités objectives. Quoique proliférant de la façon la plus irrégulière, le tissu épithélial du carcinome n'est point tout à fait libéré de l'influence du stroma conjonctif qui l'entoure et l'accompagne dans son développement. Ce stroma concourt ici, tout comme dans les adénomes, au modelage de la masse néoplasique et nous pourrons voir, en étudiant les tumeurs glandulaires de la mamelle à désorienta-

tion totale des formes, où les masses épithéliales gardent la disposition arrondie des acinis primitifs, d'autres où elles se disposent en cylindres diversement intriqués et d'autres enfin où le tissu épithélial, comprimé par le tissu fibreux qui l'envahit, cède à son influence et s'oriente sous forme de travées cellulaires constituées parfois par des files de cellules allongées et contiguës seulement par leurs extrémités.

Arrêtons ici ce tableau des euthéliomes glandulaires de la mamelle pour examiner les tumeurs de même ordre développées dans d'autres glandes de l'économie. Dans les chapitres XVI et XVII, nous continuerons l'histoire des néoplasmes mammaires en envisageant les épithéliomes et les carcinomes du même organe. Comme j'ai moins en vue, dans ce travail, de faire une monographie que de tracer un tableau d'ensemble de l'évolution épithéliale néoplasique, on me permettra, après le développement donné aux adénomes de la mamelle, d'être un peu plus bref pour ce qui concerne les tumeurs analogues des autres glandes.

Adénomes du rectum. — Je n'ai pas observé par moi-même de tumeurs évoluant sous cette forme; si j'en juge pourtant par les traités classiques, l'adénome du rectum ne serait pas rare et constituerait les polypes muqueux fréquents, surtout chez les enfants. Cornil et Ranvier (t. II, p. 355, *fig.* 124) en donnent une description qui permet de s'assurer facilement que ces auteurs ont réellement en vue la tumeur épithéliale évoluant selon le type glandulaire normal.

Ce qui distingue l'adénome du rectum de l'épithéliome cylindrique du même organe, c'est la conservation de la structure glandulaire normale d'une part, et très probablement aussi, d'autre part, la continuité des tubes glandulaires qui le constituent et qui, malgré leurs ramifications variées, conservent leurs libres communications avec la surface libre de la muqueuse. J'emprunte à Hauser la figure 87 d'un adénome-type du rectum. Malgré le faible grossissement auquel a été dessinée la préparation, on peut se rendre aisément compte de son anatomie topographique et de sa constitution cellulaire. L'on voit en effet, d'une part, les tubes glandulaires déboucher à la surface de la muqueuse en conservant à peu près leur parallé-

lisme et, d'autre part, leur revêtement épithélial garder sa garniture de cellules allongées en palissade. Vers la profondeur cependant les tubes se contournent en s'intriquant les uns dans les autres, et il en résulte des coupes plus ou moins obliques dans lesquelles on ne peut plus observer que sur les parties bien orientées la disposition réelle de leurs cellules épithéliales.

Adénomes des glandes salivaires. — Je n'ai jamais rencontré de tumeurs de ce genre; elles existent cependant et ne doivent pas être très rares étant donnée la fréquence des tumeurs fermes, indolentes, souvent négligées par leurs possesseurs, que l'on peut observer dans la région parotidienne de certains individus qui s'habituent fort bien à vivre avec leur néoplasme et ne se décident que rarement à demander l'intervention du chirurgien. C'est, je pense, pour cette raison que MM. Cornil et Ranvier considèrent l'adénome des glandes salivaires comme excessivement rare. Mais, si l'on étend un peu les investigations au delà des grosses glandes salivaires conglobées et qu'on envisage l'histoire de ces glandes erratiques de constitution identique qui tapissent la muqueuse de la cavité buccale et du voile du palais, on trouve dans la littérature des cas assez nombreux d'adénomes. Dans sa thèse, parue en 1883, M. L. Fonnegra relève une série de seize observations de tumeurs enkystées du voile du palais qu'il décrit comme des « épithéliomes enkystés » de cette région. D'après lui, l'adénome n'existe pas, et ce terme

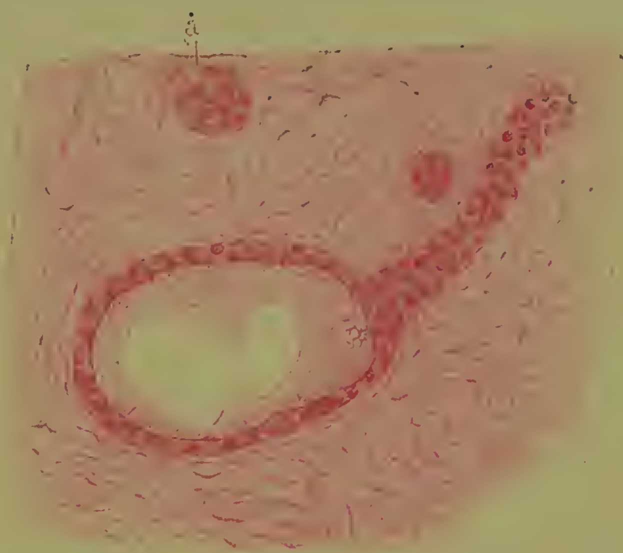


Fig. 89.

Dilatation kystique d'un boyau épithélial de la préparation précédente vue à un plus fort grossissement. Le boyau épithélial contient une lumière centrale (un peu exagérée par le dessinateur). Le contenu colloïde du kyste a été entraîné par le rasoir et l'on voit les cellules plates qui forment la paroi; *a*, bourgeon épithélial plein coupé transversalement. D'après Jacquet et Darier (1887).

ne peut servir qu'à créer des équivoques en anatomie pathologique. En dépit de cette manière de voir trop exclusive, les descriptions histologiques de cet auteur nous permettent de reconnaître que ses épithéliomes correspondent cliniquement et anatomiquement aux formes néoplasiques que nous avons en vue dans ce chapitre. Tubes et acinis glandulaires, formés d'une, souvent de deux couches de cellules épithéliales, lumière glandulaire nettement limitée, délimitation aussi parfaite par le tissu conjonctif des acinis et de la masse néoplasique tout entière d'une part; d'autre part, évolution extrêmement lente de ces productions (maximum 40 ans). Telles sont les raisons qui nous portent à considérer les épithéliomes de M. FONNEGRA comme des adénomes des glandes salivaires erratiques du voile du palais.

Adénomes des glandes sudoripares. — Les tumeurs typiques des glandes sudoripares sont encore peu connues pour la raison bien simple qu'isolées elles passent inaperçues du malade lui-même, ou ne sont point soumises à l'intervention du chirurgien (1). Dans les cas assez rares d'ailleurs où, comme beaucoup de tumeurs bénignes, celles des glandes sudoripares se développent en grand nombre sur le même sujet, elles prennent l'aspect de boutons, de saillies arrondies ou ovalaires, et constituent parfois alors une véritable affection cutanée dont la nature ne peut être reconnue que par l'examen histologique de fragments excisés. C'est un cas de ce genre qu'ont étudié MM. JACQUET et DARIER (1887), et dont ils ont donné une étude assez complète, accompagnée des figures que nous leur empruntons, n'ayant jamais eu l'occasion d'en rencontrer de semblables. Il s'agissait d'un homme de 26 ans porteur depuis huit ans d'un nombre toujours croissant de boutons indolores sur la région antérieure du tronc et des bras.

Sur une coupe verticale d'une de ces tumeurs (*fig.* 88)

---

(1) On trouve dans l'article de M. DARIER une revue très soigneusement faite des travaux relatifs aux tumeurs bénignes émanant *probablement* des glandes sudoripares. Je souligne le mot probablement, parce que très peu de ces cas ont été soumis à l'investigation microscopique au début de leur apparition. Il s'agit presque toujours de tumeurs très anciennes, à évolution pour ainsi dire stationnaire durant des années, et qui, par suite de causes indéterminées, se sont transformées en tumeurs malignes à évolution rapidement fatale.

examinée à un faible grossissement, on trouve au-dessous d'un épiderme à peu près normal un épaississement du derme dont les éléments sont légèrement épaissis et sclérosés. Uniformément répartis dans le derme, des tractus épithéliaux, tantôt pleins, tantôt creux, rappellent beaucoup l'aspect et la constitution de tubes sudoripares. De place en place, l'on voit

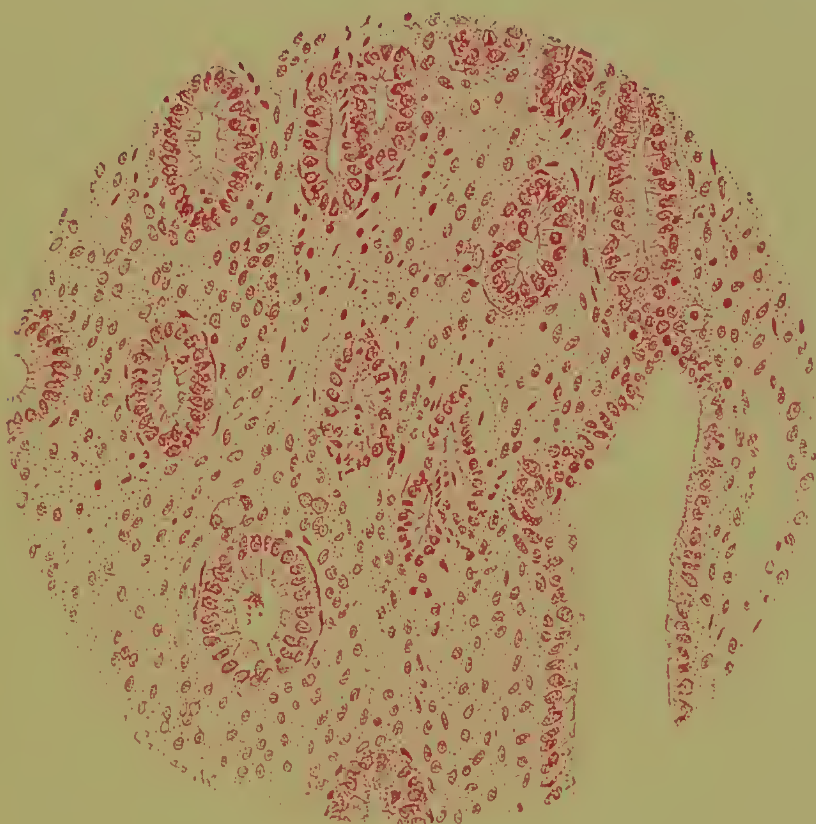


Fig. 90.

Prolifération des glandes du corps de l'utérus se rapprochant par certains caractères de l'adénome, mais ne donnant pas lieu à la production d'une tumeur limitée. Gross. 250/1.

appendues à ces tubes des cavités kystiques tapissées d'un épithélium à plusieurs couches aplaties concentriques et d'un contenu hyalin, amorphe et réfringent. La substance qui le constitue est insoluble dans l'acide acétique ; elle se colore en jaune par le picrocarmin, et ne présente pas la réaction de la graisse en présence de l'acide osmique.

La tumeur observée par MM. Jacquet et Darier ne correspond pas d'une façon tout à fait exacte au type que nous nous sommes

fait de l'adénome. On n'y a point observé, autour des tubes glandulaires et des cavités kystiques, une membrane basale limitante. De plus, les cellules épithéliales paraissent avoir déjà perdu jusqu'à un certain point leur caractère de cellules sudoripares. Peut-être faudrait-il revenir sur ces points au moyen de procédés techniques différents de ceux employés par MM. Jacquet et Darier et qu'ils ont d'ailleurs malheureusement omis de mentionner. Quoi qu'il en soit, leur observation ne constate pas moins un fait extrêmement important pour l'étude des tumeurs épithéliales en général, à savoir la formation de tumeurs typiques, d'euthéliomes développés aux dépens d'un système glandulaire de la prolifération duquel dérivent un grand nombre de néoplasmes cutanés appartenant à la classe des épithéliomes ou à celle des carcinomes.

Incidemment et à propos d'épithéliomes sudoripares M. Darier (1889) revient sur l'observation que nous venons d'analyser, et la complète au moyen d'un second cas inédit, semblable au premier, rencontré par M. Jacquet. D'après les préparations microscopiques de ces nouvelles pièces, M. Darier conclut que la prolifération épithéliale débute par les canaux excréteurs des glandes sudoripares. D'après la dernière communication de M. Jacquet au Congrès de dermatologie, il semblerait cependant que l'origine des tumeurs signalées par lui soit due à des inclusions congénitales multiples d'épithélium. Je ne crois point pour ma part devoir admettre cette hypothèse. De ce que l'on n'ait trouvé aucun conduit sudoripare s'abouchant avec les lobules adénomateux, cela ne veut pas dire qu'il n'y ait aucune relation entre ces formations et les sudoripares. On sait que l'hyperplasie néoplasique peut frapper certaines régions très limitées, s'isoler et évoluer ensuite à l'état d'indépendance.

Le développement du processus épithélial néoplasique n'est pas moins intéressant à étudier dans le foie que dans la glande mammaire, et il serait aussi facile en compulsant la bibliographie de cet organe d'y retrouver des types parallèles à ceux que nous avons établis pour cette dernière. Je ne tenterai cependant pas ce travail de pure érudition pour la bonne raison que je n'aurais que très peu d'observations personnelles à y ajouter. La plupart des affections du foie ne se constatent qu'à

l'autopsie, et j'ai eu surtout l'occasion de me servir, pour mes travaux, de pièces d'opérations. L'adénome du foie est reconnu comme tel et décrit sous cette forme depuis longtemps ; l'on trouvera dans le travail récent de M. SIEGENBECK VAN HEUKELOM (1894) sur le sujet une bibliographie complète et un relevé exact des cas observés depuis 1864 par GRESINGER, RINDFLEISCH et EBERTH jusqu'à l'année 1890. Les observations de KELSCH et KIENER (1876), de SABOURIN (1881), HANOT et GILBERT (1888), PILLIET et de VAN HEUKELOM lui-même, ne laissent subsister aucun doute sur la nature de ces productions.

Les glandes utérines sont aussi le siège de proliférations néoplasiques qui semblent se rapporter dans beaucoup de cas à l'adénome. Quoique le matériel ne m'ait pas manqué, grâce à l'aimable empressement de mon ami PICHEVIN, chef du service gynécologique à l'hôpital Necker, je ne suis point en mesure de fournir d'observations probantes sur ce sujet. Il est à présumer que certaines formes décrites sous le nom de métrite touchent de près à l'adénome ; mais, d'autre part, tant que la prolifération ne donne pas lieu à la formation d'une tumeur bien limitée — tumeur que nous n'avons pas encore rencontrée — la distinction est bien difficile à établir.

CHAPITRE XVII

Épithéliomes glandulaires.

Définition des épithéliomes glandulaires. — Altérations glandulaires pouvant en imposer pour l'épithéliome. — Dégénérescence granuleuse. — Épithéliomes de la glande mammaire — Coup d'œil sur les épithéliomes de diverses glandes de l'économie. — Épithéliomes sudoripares.

Lorsque l'épithélium d'une glande de l'économie, au lieu de proliférer normalement à sa base d'implantation, subit une déviation telle que ses éléments s'accumulent de façon à former des assises cellulaires plus ou moins nombreuses ; lorsque surtout les cellules qui constituent ces assises montrent une désorientation accentuée de leur grand axe par rapport à leur direction normale, nous avons affaire à la variété de tumeurs que nous distinguons sous le nom d'épithéliomes glandulaires. La désorientation de ces épithéliomes correspond à celle que nous avons constatée dans les tumeurs de revêtement d'appellation semblable, et celles-ci peuvent être toutes comprises sous un même terme générique.

Si les épithéliomes glandulaires sont moins rares que les véritables adénomes, il n'en est pas moins assez difficile de rencontrer des tumeurs qui évoluent entièrement sous cette forme sans présenter dans quelques-unes de leurs parties une désorientation plus complète et une tendance à la transformation en carcinomes. J'en ai vu cependant plusieurs exemples très nets et l'on peut en relever également un certain nombre dans la littérature scientifique.

On me pardonnera de rappeler aussi souvent que je le fais les caractères de transition qui relient entre elles les tumeurs

épithéliales de même origine. Évidemment cela nuit quelque peu à la précision de la classification et l'esprit serait à la fois mieux guidé et plus satisfait s'il pouvait rapporter sans hésitation tel type de tumeur aux adénomes, tel autre aux épithéliomes et un troisième enfin aux carcinomes. Les choses ne se passant pas ainsi dans la nature, on aboutit cependant, ainsi que je le disais plus haut, à une notion commode mais fausse et contraire au principe — que les faits m'ont toujours démontré juste — de l'unité du processus néoplasique épithélial.



Fig. 91.
Schéma de l'épithéliome glandulaire. Les flèches indiquent le sens des divisions cellulaires.

Plus étroitement encore dans les tumeurs glandulaires que dans les tumeurs de revêtement, en effet, l'accroissement par transformation en reproduit exactement le développement phylogénétique, de telle sorte qu'au pourtour d'un carcinome glandulaire nous retrouvons très souvent des zones en voie d'hypertrophie glandulaire simple qui se rapportent à l'adénome, des zones plus avancées déjà frappées d'hyperplasie qui représentent le type épithéliome et, enfin, des zones parvenues au terme ultime de la déviation pathologique, des zones carcinomateuses.

Ces faits de transformation et de polymorphisme apparent ne constituent donc pas un obstacle au principe de la désorientation ; ils nous enseignent seulement que notre investigation ne doit pas s'arrêter, dans une tumeur, à la constatation d'un type intermédiaire, mais que nous devons, au contraire, nous efforcer d'y déceler le degré de désorientation immédiatement supérieur. Des coupes larges et nombreuses intéressant tous les points du néoplasme permettent seules, souvent, de résoudre le problème et d'acquérir une certitude.

Avant de passer à la description des divers types d'épithéliomes glandulaires, je dois dire un mot de certaines formes d'altérations cellulaires qui se rencontrent souvent dans les glandes, en dehors de toute affection néoplasique, et peuvent en en imposer pour de l'épithéliome. Un examen rigoureux, une interprétation judicieuse des caractères cytologiques permettent cependant presque toujours de dissiper tous les doutes et de

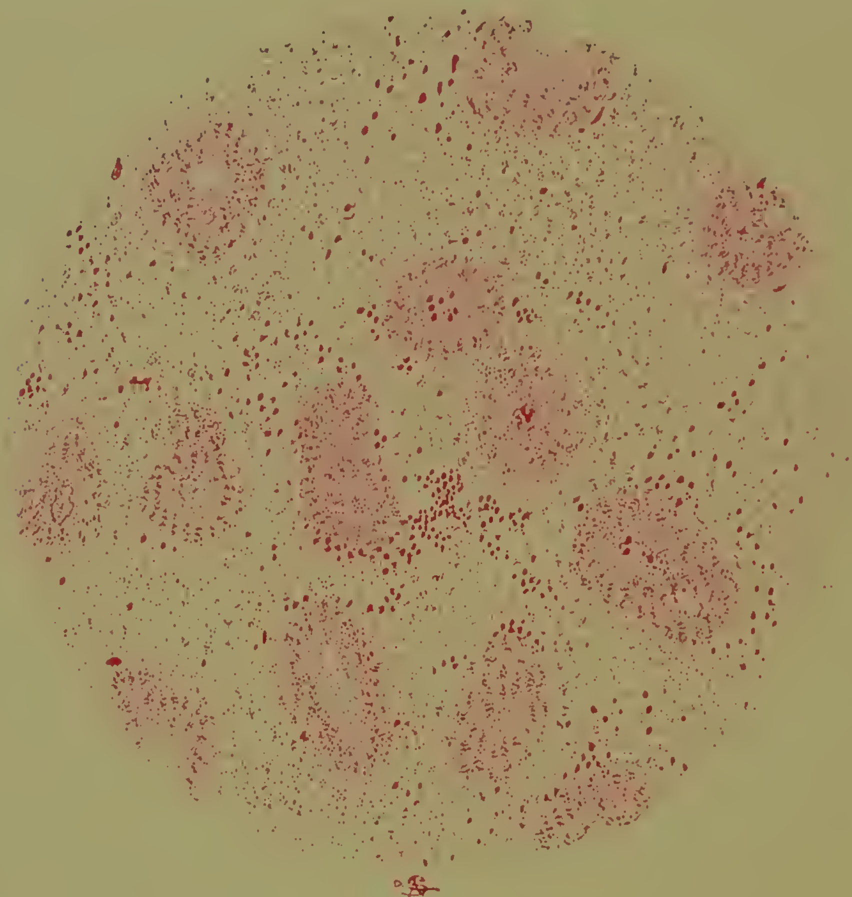


Fig. 92.
Dégénérescence granuleuse des glandes du corps de l'utérus. Gross. 250/1.

décider de la véritable nature du tissu que l'on a sous les yeux. L'inflammation aiguë ou chronique détermine souvent non seulement une altération profonde du tissu conjonctif périglandulaire, mais parfois aussi diverses modifications de la cellule sécrétante. Tantôt le revêtement épithélial s'atrophie et se résorbe; tantôt il subit une hypertrophie notable tout en conservant son aspect et son implantation normales; tantôt, enfin,

on le voit subir une sorte de dégénérescence plus profonde qui, portant sur le noyau et sur le corps cellulaire, en altère profondément la forme. Or, lorsqu'on est en présence d'un fragment minime de tissu suspect, comme c'est le cas, par exemple, dans les examens de muqueuse utérine provenant de curage explorateur et que rien ne permet de contrôler l'examen de la région glandulaire, qui sert d'unique pièce à conviction, force

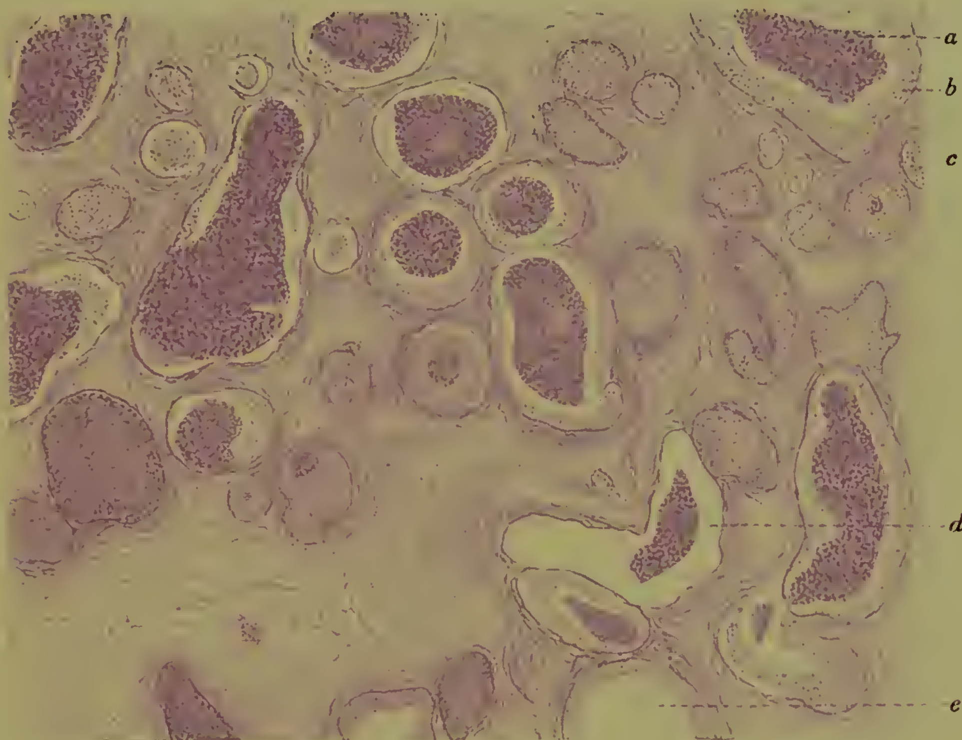


Fig. 93.

Épithéliome glandulaire du sein (n° 184. C. L.) montrant des acinis hypertrophiés et hyperplasiés. *a*, résidus épithéliaux tombés dans la lumière glandulaire; *b*, couche cellulaire d'un acinus; *c*, stroma; *d*, cavité dépourvue d'épithélium et n'ayant au centre qu'un amas résiduel; *e*, cavité glandulaire vide. Gross. 20/1.

est bien de chercher dans l'étude cytologique du tissu un élément de diagnostic. Les cas d'atrophie et même d'hypertrophie glandulaires sont d'ordinaire assez faciles à élucider ; il n'en va pas de même de ceux où la cellule glandulaire a subi les altérations qui en altèrent la forme et les rapports. La figure 92 représente un de ces cas provenant d'une muqueuse utérine sinon macroscopiquement normale, du moins absolument indemne de toute manifestation néoplasique. L'examen du lambeau figuré

ci-contre (fig. 92), joint à un ensemble de faits cliniques, faisait d'abord pencher fortement la balance en faveur d'un cancer utérin évoluant sous la forme d'épithéliome glandulaire. Peut-être serait-on resté dans le doute si, par suite d'autres circonstances, l'ablation de l'utérus ne s'était imposée et ne nous avait permis de constater l'absence complète de toute prolifération néoplasique. En réalité, on se trouvait ici en présence d'une métrite caractérisée par la dégénérescence granuleuse des cellules aussi bien que par l'hypertrophie des culs-de-sac glandulaires. En effet, l'examen de la couche cellulaire nous permet de reconnaître que si ses éléments constituants se sont gonflés au point de confondre leurs parois et de former une sorte de syncitium, l'orientation des noyaux altérés qui persistaient encore n'a pas changé; que leur direction est restée toujours centrifuge et qu'ils ne forment en réalité qu'une ou deux assises. L'épaississement de la couche glandulaire, épaississement qui, dans certains cas, peut aller jusqu'à l'obturation complète de la lumière du tube, provient non de l'hyperplasie cellulaire, mais de la dégénérescence et du gonflement de tous les éléments. Les noyaux eux-mêmes participent à cette altération et ne contiennent plus que des grains chromatiques épars, faiblement colorables, au lieu du riche réseau qu'ils présentent d'habitude.

La dégénérescence granuleuse n'est probablement pas rare dans le tissu glandulaire; elle doit se rencontrer vraisemblablement avec un grand nombre d'affections inflammatoires de ce tissu, affections qui ne se compliquent point de néoformations tissulaires et ne peuvent par conséquent en imposer pour des tumeurs, pas plus que n'en imposent les lésions inflammatoires de l'épiderme cutané, mais il importait de la signaler ici, en raison des hésitations qu'elle peut provoquer dans les cas d'examen des curages explorateurs de certaines cavités inaccessibles à l'investigation directe.

Épithéliomes de la glande mammaire. — Le cas n° 184, cité au commencement de ce volume comme exemple d'évolution pathologique du tissu glandulaire, mérite d'être étudié de plus près, car nulle part je n'ai rencontré de type de transition aussi net, aussi démonstratif entre les adénomes et les carcinomes

glandulaires. D'une façon générale, d'ailleurs, la glande mammaire nous servira toujours de type en raison du grand nombre des tumeurs qui en provenaient et que nous avons eu l'occasion d'examiner.

Sur une coupe d'ensemble de cette tumeur (*fig.* 93), nous



FIG. 94.

Portion plus grossie de la figure précédente, montrant trois culs-de-sac garnis d'épithélium sur plusieurs couches et contenant des débris cellulaires. Gross. 200/1.

constatons tout d'abord deux faits importants : l'épithélium de revêtement a considérablement proliféré ; il forme une assise à plusieurs couches de cellules : cette assise est même assez épaisse pour qu'en certains points de la coupe les tubes glandulaires coupés tangentiellement nous donnent l'apparence de

lobules pleins analogues à ceux du carcinome. En second lieu, nous pouvons voir que les résidus épithéliaux provenant de la chute des cellules les plus voisines de la surface s'accumulent dans la lumière glandulaire et y forment une masse granuleuse fortement colorable par l'hématoxyline. Quelques-uns de ces

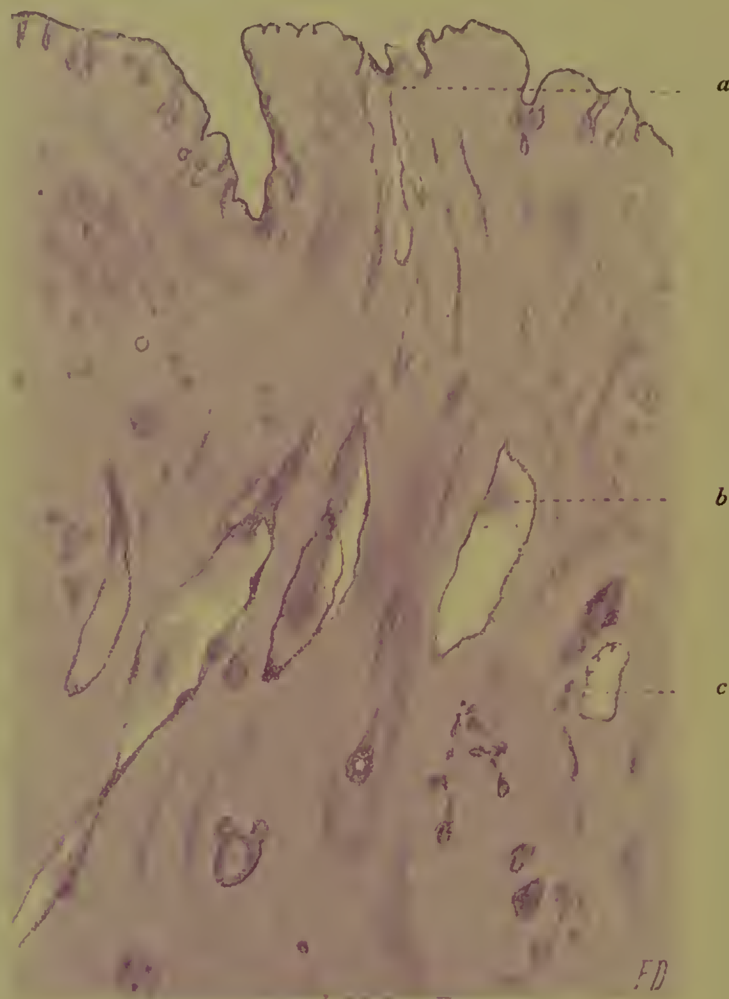


Fig. 95.

Coupe verticale passant par le mamelon d'un sein atteint d'épithéliome (184. C. L.). *a*, coupe du mamelon ; *b*, canal galactophore dilaté ; *c*, canal galactophore contenant un épithélium épaissi en forme de villosités. Gross. 8/1.

tubes sont dépourvus de leur épithélium, seule la masse résiduelle indique qu'ils ont été le siège d'un processus dégénératif analogue à celui de leurs voisins.

Étudiés de plus près (*fig.* 94), ces tubes se montrent tapissés de cellules légèrement ovoïdes, de taille assez uniforme, tantôt

à l'état de repos, tantôt, au contraire, en voie de division indirecte. Fait important à noter, les divisions cellulaires s'effectuent à tous les niveaux de la couche de revêtement, mais la direction de la division est presque toujours oblique par rapport au plan d'implantation normal. La basale fort épaissie entoure de toutes parts les lobules d'épithéliome, et en aucun point on ne peut constater une rupture, une irruption du tissu néoplasique dans le tissu conjonctif. L'évolution semble se faire entièrement dans

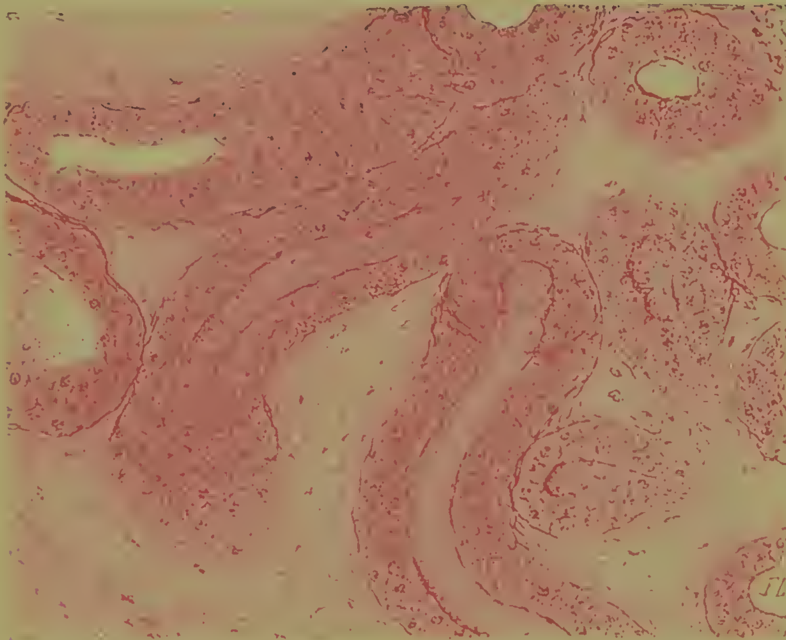


Fig. 96.

Tubes glandulaires (sudoripares) en voie d'hyperplasie dans un carcinome de la peau. Gross. 250/1.

le sein des tubes, et l'extension de ceux-ci a lieu par un véritable bourgeonnement de ceux-ci dans le tissu périlobulaire. Ces tumeurs, bien qu'évoluant d'une façon assez lente, plus lente que les carcinomes, et bien que circonscrites dans les limites des tubes glandulaires, sont cependant susceptibles de généralisation. Je dois à l'obligeance de M. Morestin, actuellement chef de clinique dans le service de M. Le Dentu, une observation très complète d'un cas histologiquement identique à celui que nous venons d'étudier. J'en ai également fait l'examen histologique, et l'histoire de la malade nous apprend qu'en dépit du diagnostic adénome porté cliniquement tout d'abord en raison

de la lenteur évolutive de sa tumeur, celle-ci récidiva sur place dix mois après l'opération (1893). Successivement apparurent des noyaux secondaires autour de la première cicatrice et enfin survint une panophtalmie, résultant d'un noyau métastatique derrière le globe oculaire qui se vida. La malade fut perdue de vue en avril 1895. Il eût été intéressant de savoir si la métastase s'était produite sous la même forme que la tumeur primitive ou si, au contraire, elle n'avait eu lieu qu'après sa transformation en carcinome.

L'étude des ganglions axillaires extirpés en même temps que la tumeur n° 184 me permet de constater cependant la possibilité

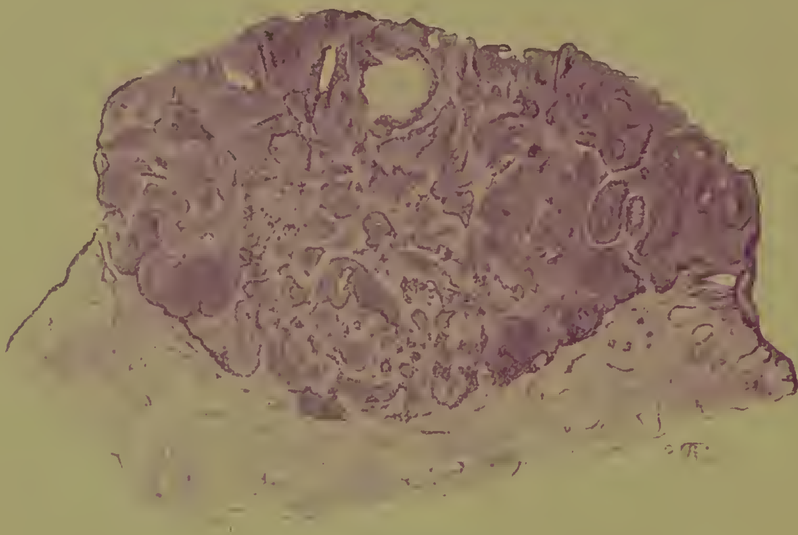


Fig. 97.
Épithéliome glandulaire de la peau (n° 108. C. L.), vu à un faible grossissement 16/1.

d'une métastase sous la forme d'épithéliome glandulaire. Le fait n'est d'ailleurs pas rare et est surtout très frappant lorsqu'il a trait à des métastases ganglionnaires consécutives aux épithéliomes des glandes intestinales.

Tandis que dans les cas de carcinome de la glande mammaire les canaux galactophores demeurent à peu près inertes ou se transforment en travées épithéliales pleines, dans l'épithéliome du même organe au contraire ces canaux gardent leur porosité et ont plutôt une tendance à s'élargir (*fig.* 95).

Les renseignements que nous possédons touchant l'évolution de la néoplasie glandulaire au stade épithéliome ne sont pas

tous aussi complets pour toutes les glandes de l'économie. Une monographie des tumeurs devrait les passer toutes en revue ; nous, qui ne poursuivons ici qu'un but plus modeste, nous bornerons à en examiner sommairement quelques cas.

Sous le nom d'épithéliomes glandulaires, d'adénomes, de polyadénomes des glandes sudoripares, les auteurs ont depuis longtemps décrit des tumeurs qui se rattachent étroitement au type que nous venons de voir développé aux dépens de la glande

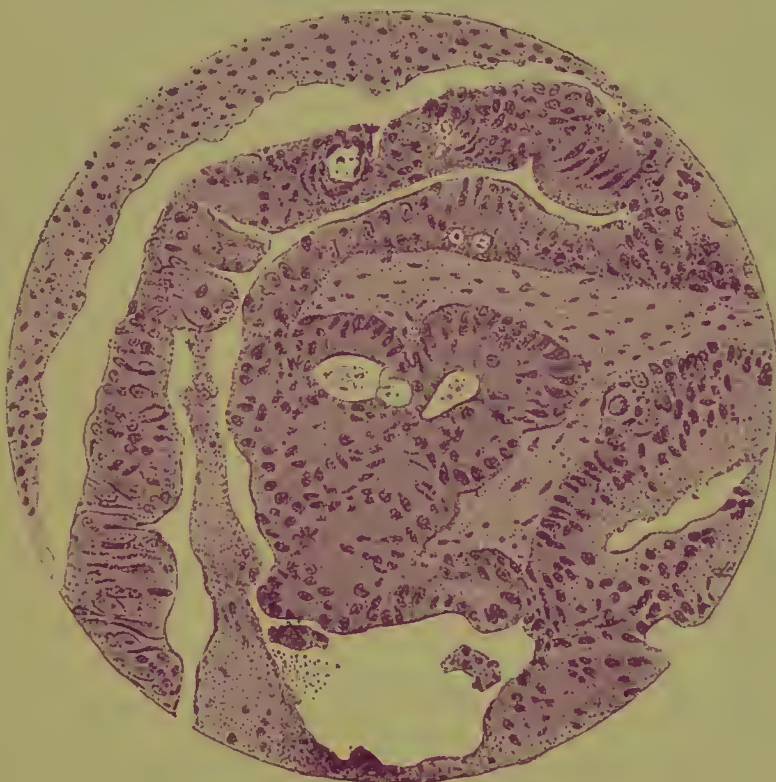


Fig. 98.

Épithéliome glandulaire du rectum. Portion prise au voisinage d'un point où la désorientation s'accentue vers le carcinome. Gross. 250/1.

mammaire. Verneuil (1854), un des premiers, et après lui toute une génération d'observateurs discernèrent les tumeurs de la peau développées aux dépens des sudoripares de celles développées aux dépens de la couche de Malpighi. Toutefois, dans presque tous ces travaux, en raison peut-être de l'ambiguïté des termes employés, l'on trouve confondues les formes que nous avons été amenés à distinguer sous les trois termes d'adénomes, d'épithéliomes et de carcinomes.

L'historique des tumeurs sudoripares a été très complètement fait par M. Darier (1889) dans un travail consacré à l'épithéliome provenant de ces glandes; je ne le reproduirai pas ici et me bornerai à rappeler les détails histologiques de ses observations. Certaines d'entre elles se rapportent manifestement à des lobules d'une tumeur évoluant au stade d'épithéliome (*fig.* 2, 5), mais il semble qu'en d'autres points, au contraire (*fig.* 6, 7), la désorientation soit parvenue jusqu'au stade carcinome. Le caractère le plus frappant des tumeurs décrites par M. Darier, caractère qui coïncide avec mes propres observations, c'est l'instabilité apparente de leur évolution. Il semble qu'aucune glande plus que la glande sudoripare ne soit plus susceptible de prolifération néoplasique et que l'on doive rarement trouver chez elle un type absolument pur. La figure 96 représente, par exemple, une coupe de lobules glandulaires en voie de prolifération épithéliomateuse dans une tumeur de la peau que l'on pouvait qualifier d'épithéliome sudoripare, tandis que certaines de ses parties plus massives évoluaient nettement vers le stade carcinome.

J'ai trouvé cependant (*fig.* 97), dans le cas n° 108, un épithéliome, plus typique et mieux différencié, développé aux dépens des glandes de la peau de la joue. Dans cette tumeur, le revêtement glandulaire, épaissi en plusieurs couches de cellules, tapissait de larges cavités sinueuses anastomosées, sans communication apparente avec l'intérieur et remplies d'un liquide clair qui s'écoulait en laissant plus ou moins béantes les cavités qui l'avaient contenu.

Les glandes sébacées, salivaires, rectales, etc., sont également susceptibles de proliférer en gardant partiellement leur aspect glandulaire, tout en présentant plusieurs couches de cellules et en reproduisant — avec leurs caractères secondaires spécifiques — le type évolutif que nous venons d'étudier dans la glande mammaire.

CHAPITRE XVIII

Carcinomes glandulaires.

Définition des carcinomes glandulaires. — Distinction entre les carcinomes glandulaires évoluant vers le type embryonnaire et les carcinomes glandulaires évoluant vers le type adulte. — Rareté de ces dernières formes. — Unité morphologique des carcinomes. — Les variétés de carcinomes, leurs caractères cliniques ne sont dus qu'à des variations secondaires, soit de leur stroma, soit de leurs cellules constitutives. — Coup d'œil sur ces diverses variétés dans la glande mammaire.

De même que pour les tumeurs épithéliales de revêtement, nous appliquons le nom de carcinomes à celles où toute trace d'organisation fonctionnelle ayant disparu par suite de la désorientation, chaque cellule constituante du néoplasme évolue pour son propre compte sans rapport harmonique d'aucune sorte avec ses voisines.

Nous avons vu au chapitre XIII, en parlant des carcinomes de revêtement, que tantôt leurs cellules constitutives évoluaient vers le type adulte, formaient par conséquent des globes cornés homologables à la cellule de revêtement normale parvenue au terme ultime de sa vie physiologique, que tantôt, au contraire, ces cellules demeuraient indéfiniment au stade embryonnaire, c'est-à-dire à l'état de cellules jeunes susceptibles de division rapide et incessante.

La même distinction doit être établie en ce qui concerne les carcinomes glandulaires avec cette différence néanmoins que les variétés et les fonctions des glandes étant extrêmement multiples, les caractères des tumeurs qui en dérivent doivent participer dans une certaine mesure de ceux des tissus d'origine.

Il importe de faire remarquer toutefois que, plus souvent qu'aucune autre forme, les carcinomes glandulaires évoluent

sous l'état embryonnaire et que, pour cette raison, ils présentent une uniformité d'aspect qui en rend parfois l'origine difficile à discerner. Presque toujours, néanmoins, se rencontrent dans ces tumeurs des points de transformation qui permettent de décider de leur nature originelle.

Si, dans les adénomes et les épithéliomes glandulaires, on peut constater le plus souvent l'existence de la basale qui limite le tissu et le sépare de son stroma conjonctif, il n'en est plus de même en ce qui concerne les carcinomes. Ce caractère est, en quelque sorte, une conséquence anatomique du mode même d'évolution des cellules carcinomateuses. Nous avons vu, en effet, que, dans les deux premiers genres de néoplasme, la cellule épithéliale conservait une orientation partielle suffisante pour reproduire et conserver à un degré plus ou moins parfait la structure normale de la glande d'où ils dérivent. Dans les carcinomes, au contraire, cette orientation ayant complètement disparu, les rapports entre le tissu épithélial et le tissu conjonctif semblent réduits à une simple concommitance où les lois de la résistance mécanique des deux tissus peuvent seules contribuer à l'édification de la masse néoplasique. Il ne saurait y avoir dans les carcinomes de membrane basale ou limitante, pas plus qu'il ne saurait y exister de couche basilaire; ces deux formations étant pour ainsi dire fonction l'une de l'autre.



Fig. 99.
Schéma de l'orientation cellulaire dans un carcinome glandulaire. Les flèches indiquent le sens de la division des cellules.

Aucun terme n'a reçu d'applications plus larges et plus variées que celui dont nous nous servons ici ; j'ai montré dans le chapitre III consacré à la terminologie des tumeurs épithéliales à quel point cette confusion était poussée et n'ai pas à y reve-

nir, mais pour compléter la comparaison de ces termes et préciser l'emploi que je serai obligé d'en faire, il me faut dire un mot des variétés du carcinome en général. Ces variétés se rencontrent plus communément dans les tumeurs glandulaires que dans les tumeurs de revêtement, et j'ai pensé qu'il valait mieux réserver pour ce chapitre la discussion que nous devons en faire.

On sait que J. Muller a créé les termes encore aujourd'hui

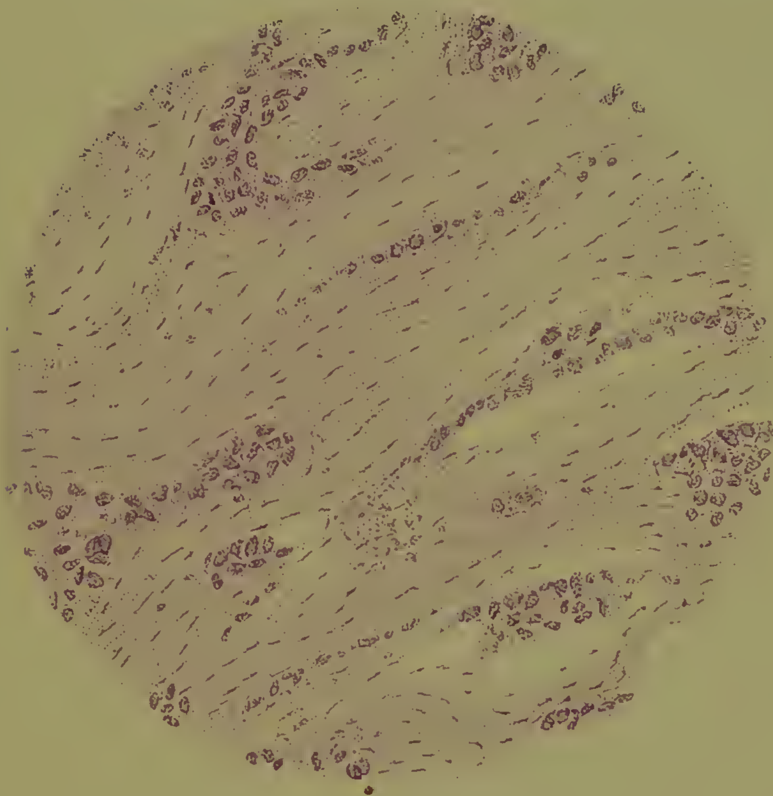


Fig. 100.

Carcinome squirrheux du sein. Les travées épithéliales sont fortement comprimées par le tissu fibreux et les cellules cancéreuses tendent à s'atrophier. Gross. 250/1.

usités dans la science de carcinome simple alvéolaire, médullaire, etc. On sait aussi que les mots d'encéphaloïde, de squirrhe sont employés couramment pour désigner des cancers souvent assez différents au point de vue clinique et que, par conséquent, le clinicien serait assez disposé à démembrer pour les rattacher à d'autres formes plus analogues comme marche et comme gravité. Un squirrhe du sein, par exemple, pouvant se comporter d'une façon aussi ou même plus anodine qu'un épithéliome du même

organe, l'on pourrait, en se basant sur ce caractère, en vouloir la réunion immédiate dans une classification où l'encéphaloïde à marche rapide serait, au contraire, placé au sommet de l'échelle. Agir ainsi, cependant, serait méconnaître une relation anatomique et histogénétique étroite pour donner le pas à un caractère vague et variable. Cette manière de faire conduirait

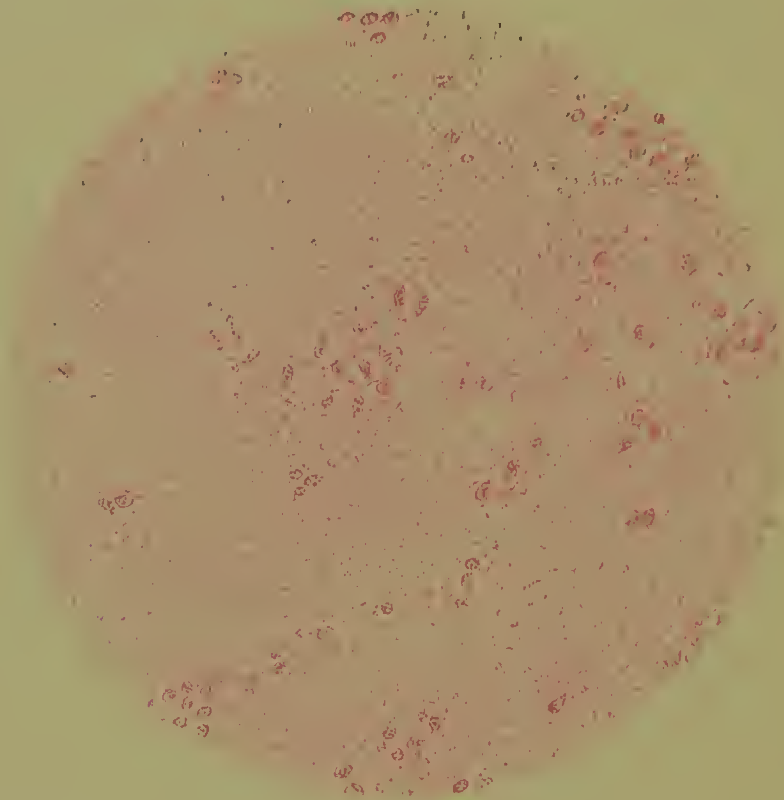


Fig. 101.

Carcinome squirrheux du sein dans lequel le stroma conjonctif est moins fibreux que dans le cas précédent. Les cellules épithéliales gardent leur forme et leurs dimensions normales. Gross. 250/1.

aussi bien à rapprocher la tuberculose chronique du squirrhe et la granulie de l'encéphaloïde.

En réalité, toutes les variétés des carcinomes glandulaires ont une caractéristique commune : le degré de leur désorientation cellulaire. Elles ont des caractéristiques secondaires, à savoir : les modifications de leur stroma conjonctif et de leur évolution intime ; et ce sont ces caractéristiques secondaires qui en font des tumeurs à marche plus ou moins rapide variable

de sujet à sujet, suivant l'âge, le terrain et l'intervention ou la non-intervention opératoire.

La preuve de l'importance réelle que nous attribuons au degré de la désorientation se trouve d'une façon frappante dans les métastases. On admet — et l'expérimentation aussi bien que l'observation semblent l'avoir suffisamment démontré — que les tumeurs métastatiques sont le résultat du transport à distance par le système vasculaire de quelques éléments cellulaires de la tumeur primitive. On admet de plus, non sans raison, que ces éléments sont bien pour les tumeurs épithéliales des cellules épithéliales néoplasiques et non des cellules conjonctives du stroma. Je pourrais citer de nombreuses observations à l'appui de cette opinion, mais me bornerai à rappeler la figure 153 de ZIEGLER (trad. p. 392), représentant un petit noyau métastatique d'un carcinome de l'estomac développé dans un capillaire du foie et sa définition : « Quand des germes épithéliaux provenant d'un nodule carcinomateux s'introduisent dans les voies circulatoires sanguines ou lymphatiques, ils forment des métastases là où ils se développent. »

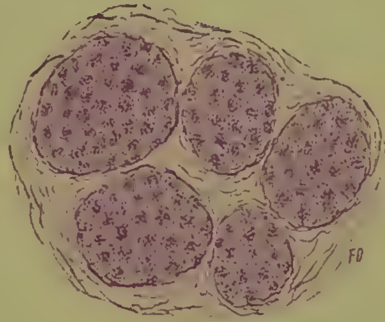


FIG. 102.

Lobules carcinomateux développés dans un cancer de la peau aux dépens des sudoripares. Ces lobules représentent le stade ultérieur à celui figuré p. 261. Gross. 250/1.

Les métastases sont donc le produit du développement des cellules épithéliales du néoplasme primitif. Or, quand ces cellules isolées, emportées par le torrent circulatoire, s'arrêtent en un point et s'y développent, elles ont besoin, elles aussi, d'un stroma conjonctif, et force nous est bien d'admettre qu'elles l'empruntent à la prolifération des tissus environnants ou des éléments migrateurs. Cela n'empêche pas que, si les cellules métastatiques proviennent d'un épithéliome glandulaire, elles s'orienteront encore de façon à reproduire l'aspect si particulier (*fig.* 46, p. 143) de la tumeur initiale; que si, au contraire, elles proviennent d'un carcinome, elles se grouperont en alvéoles plus ou moins épais, mais pleins et séparés par des travées de tissu conjonctif.

Le caractère de la désorientation prime donc tous les autres et impose à la tumeur métastatique la structure anatomique qui présidait à la disposition tissulaire des éléments de la tumeur primitive. Il n'en est plus de même en ce qui concerne les caractères secondaires de la tumeur. Quelques cellules échappées d'un squirrhe du sein depuis longtemps stationnaire iront for-

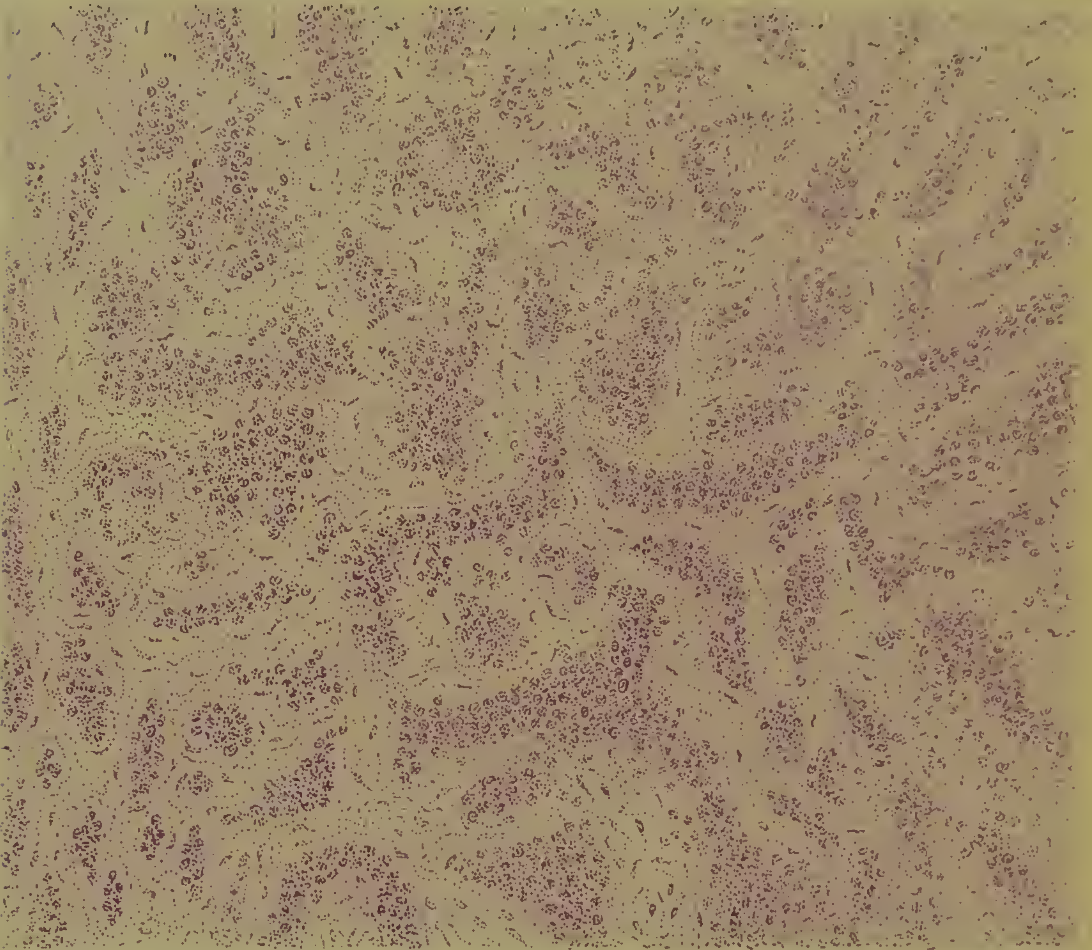


Fig. 103.
Carcinome de la glande mammaire (n° 173. C. L.). Forme correspondant au *carcinoma simplex*, de Müller. Gross. 250/1.

mer dans les ganglions axillaires, dans le foie, les reins ou tout autre organe, une tumeur secondaire à marche rapide, plus rapide même que celle de la tumeur primitive, et ce sera la tumeur secondaire qui causera la mort en dépit du caractère quasi bénin du néoplasme d'où dérivent ses éléments. A quoi tiennent ces changements apparents de nature d'un seul et

même élément ? A ce fait que, pour un même degré de désorientation, la puissance de pénétration d'une tumeur est intimement subordonnée à la résistance de son stroma conjonctif et que les caractères de ce stroma ne sont nullement liés à ceux des éléments épithéliaux qu'il soutient.

Le stroma conjonctif ne contribue pas seul néanmoins à former les diverses variétés de carcinomes développés aux

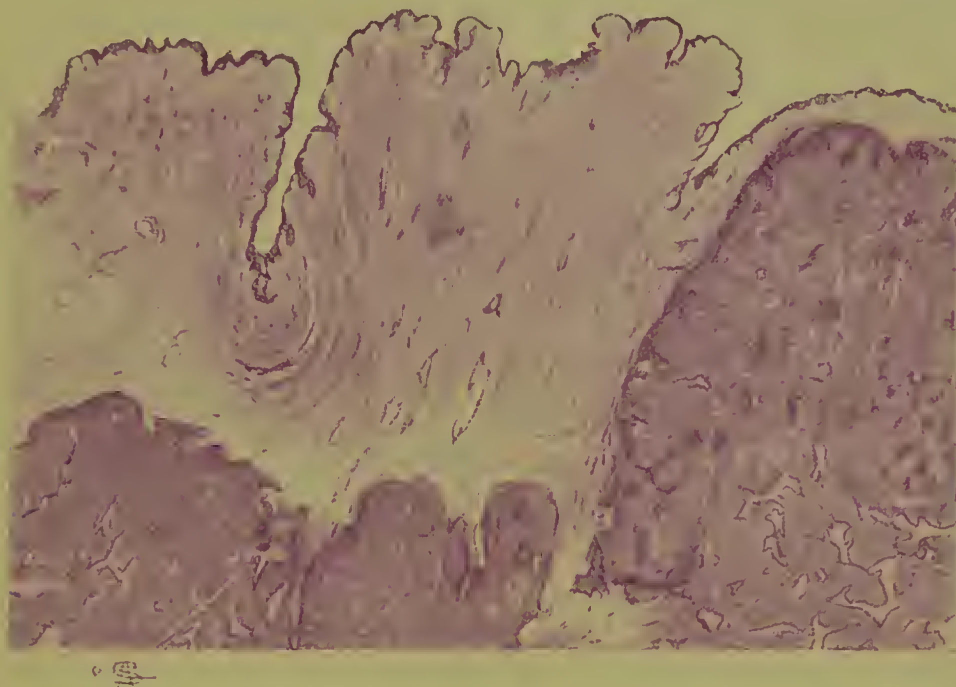


Fig. 104.

Carcinome de la glande mammaire (n° 173. C. L.), coupe verticale du mamelon rétracté et des lobules cancéreux sous-jacents. Les canaux galactophores sont ici fortement atrophiés et réduits presque tous à l'état de travées fibreuses. Cette pièce est tirée de la même tumeur que celle de la figure précédente. Gross. 4/1.

dépens d'une même glande. L'état plus ou moins jeune auquel évoluent les cellules néoplasiques, leur hypertrophie pathologique, leurs déviations cytodiérétiques entrent aussi pour une bonne part dans la constitution des *variétés* de carcinomes, mais le caractère fondamental de toutes ces variétés, le degré de la désorientation ne s'y perd jamais.

Il y aurait certainement lieu de refaire parallèlement pour chacune des glandes de l'économie l'histoire clinique et histologique des néoplasies dont peut être le siège son tissu épithélial

et de montrer à quel point se superposent les faits cliniques et les faits histologiques lorsqu'on les interprète les uns par les autres sans faire entrer dans cette étude l'idée de prépondérance. Les exemples assez nombreux que j'ai eus sous les yeux me portent à penser que cette voie serait de quelque utilité pour le pronostic des tumeurs épithéliales, mais c'est là un côté qu'il ne m'appartient pas de développer et je reprends l'histoire des variétés du carcinome.

C'est surtout dans la glande mammaire que l'étude de ce

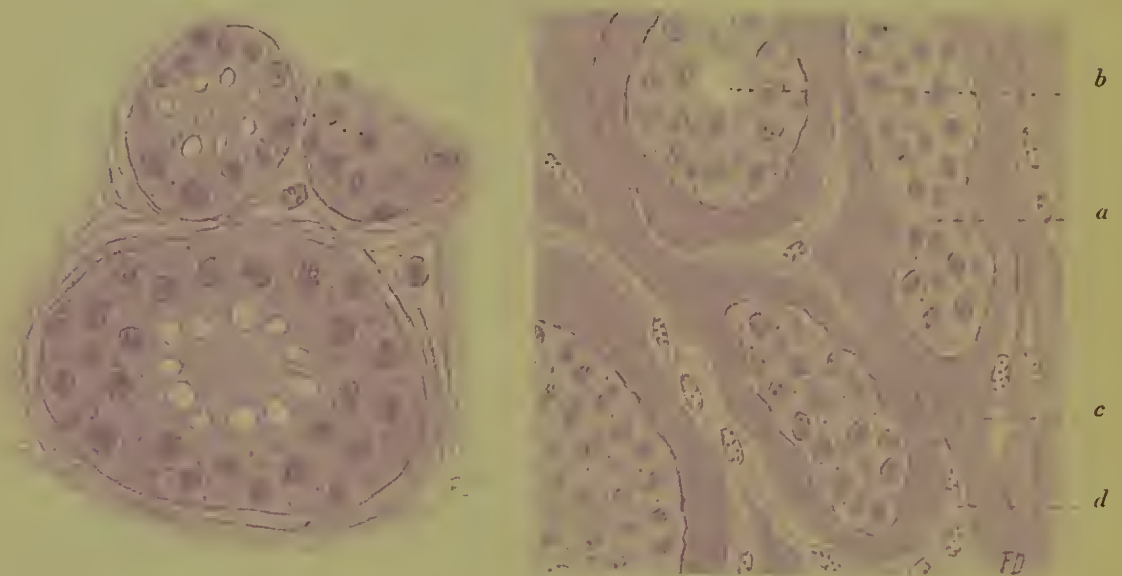


Fig. 105.

Deux premières phases de la transformation fibreuse du stroma dans un carcinome de la glande mammaire. *a*, alvéole rempli de cellules carcinomateuses ; *b*, lumière au centre d'un des alvéoles ; *c*, stroma fibreux ; *d*, stroma conjonctif non modifié. Gross. 400/1.

genre d'affections est riche en documents, c'est à cet organe que nous nous adresserons de préférence pour nos descriptions. Toutefois, d'autres glandes, comme la parotide, les glandes utérines, le rein, le foie, les glandes stomacales et intestinales fournissent un matériel tout aussi intéressant et dont il est facile de dresser un tableau néoplasique superposable à celui de la glande mammaire.

Que dans un stroma analogue à celui de l'adénome figuré page 239, figure 84, ou de l'épithéliome figuré page 257, figure 93, nous remplacions par la pensée le revêtement épithélial simple ou multiple qui s'y trouvait par des masses épithéliales pleines à

cellules en division réparties uniformément dans leur épaisseur, nous aurons le carcinome le plus typique, le *carcinoma simplex* de Muller, une partie des carcinomes et des épithéliomes tubulés de MM. Cornil et Ranvier, le carcinome simple ou proprement dit de Ziegler, etc. Nous représentons (*fig.* 103) une coupe d'ensemble d'un semblable carcinome provenant de la glande mammaire. Dans cette forme de tumeur, le stroma conjonctif

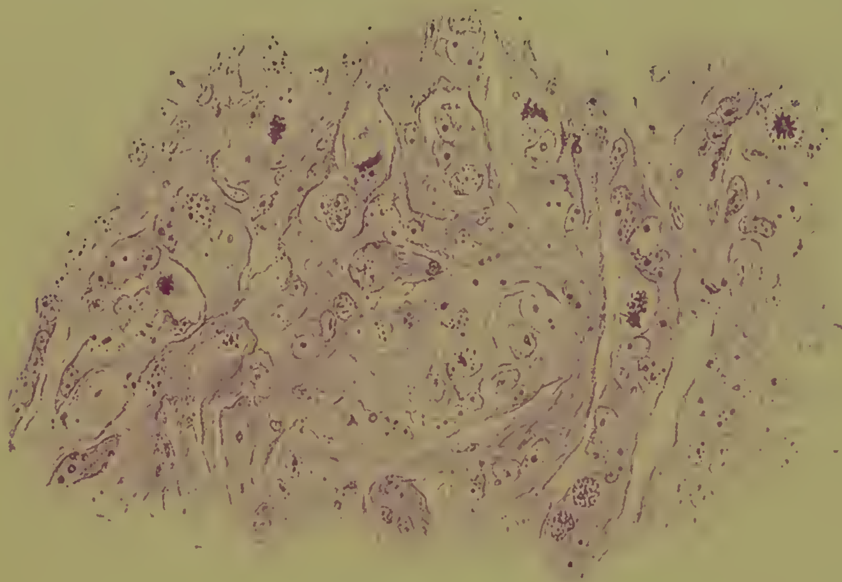


Fig. 106.

Carcinome encéphaloïde à grandes cellules, développé aux dépens de la glande mammaire. Les figures de division cellulaire tranchent sur le reste de la préparation par leur couleur plus foncée. Gross. 250/1.

affecte à peu près la structure et la consistance qui lui sont propres et que l'on trouve dans le tissu normal.

Bien que très souvent une tumeur soit entièrement constituée par un tissu homogène, il arrive beaucoup plus fréquemment encore que, de place en place, son stroma éprouve quelques modifications et que le même carcinome mérite à certains points l'épithète de carcinome simple, et à d'autres celui de squirrhe ou d'encéphaloïde. Nous avons retrouvé la plupart de ces modifications dans un seul cancer du sein évoluant de la façon la plus nette au stade carcinome.

Tandis que, dans les formes de carcinomes ordinaires ou dans les encéphaloïdes, le stroma conjonctif se réduit plus ou

moins et cède facilement sous la poussée de l'élément épithélial en voie de prolifération active, dans le carcinome squirrheux, au contraire, ce dernier se trouve étroitement enclavé dans un lacis résistant et solide, qui oppose à ses progrès une barrière rarement infranchissable, il est vrai, mais parfois très longtemps résistante. On trouvera dans les figures 105 et 107 diverses formes de stroma en voie de transformation fibreuse et l'on pourra constater sur la figure 107, qui en représente le stade le plus accusé que cette dégénérescence s'est accentuée au point de transformer autour des amas carcinomateux les éléments conjonctifs en une couche hyaline homogène à peu près dépourvue de toute structure. Seules quelques fentes concentriques, dues peut-être à l'action du réactif fixateur, indiquent la nature lamelleuse de cette couche hyaline. Emprisonnés dans ce stroma les éléments cellulaires n'ont plus de tendance à s'en échapper, et une tumeur ainsi entièrement constituée demeurerait inoffensive si, en certains points moins résistants, les cellules ne se répandaient dans un tissu plus facilement accessible à leurs progrès.



Fig. 107.
Stade plus avancé de la transformation fibreuse. La substance péri-alvéolaire s'est fendillée dans le sens des fibres primitives. Gross. 400/1.

La dégénérescence —l'on dirait plus justement ici la défense — fibreuse du stroma ne revêt pas toujours la forme nettement alvéolaire ; l'on voit aussi des tumeurs dont tout le tissu conjonctif transformé en lamelles résistantes contenant encore quelques noyaux atrophiés est en quelque sorte imbibé par pénétration entre ces lamelles de cellules néoplasiques qui y forment de longues traînées composées parfois d'une seule rangée de cellules.

La cause de cette défense de l'organisme contre l'envahissement des éléments cancéreux nous échappe absolument. Tout

au plus pouvons-nous constater qu'elle est d'autant plus vigoureuse et d'autant plus efficace que l'individu en puissance de cancer est plus âgé. Il se passe autour des alvéoles carcinomateux quelque chose d'analogue à ce qui se passe dans l'endartérite des vieillards, et il est inutile d'émettre à ce sujet des hypothèses qui ne reposeraient sur aucun fait.

En opposition aux formes fibreuses du stroma conjonctif, nous en trouvons d'autres où le tissu des travées interalvéolaires

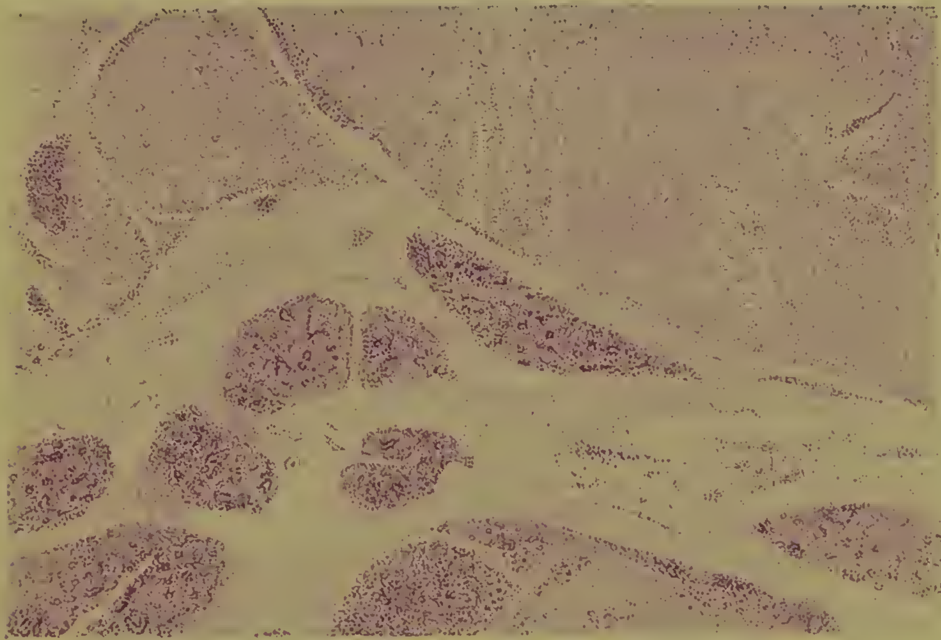


Fig. 108.

Carcinome de la glande parotide. Coupe pratiquée à la jonction du tissu sain et du tissu morbide. Gross. 16/1.

se réduit à un fin lacis de filaments à peine perceptibles et dont l'ensemble ne constitue qu'une portion extrêmement minime de la masse totale du néoplasme. En général, les tumeurs qui présentent un semblable stroma sont extrêmement friables. Comme elles sont presque entièrement formées de cellules épithéliales néoplasiques et que ces cellules ont une faible cohésion en même temps qu'une consistance molle, la masse de la tumeur présente l'aspect d'une substance grise analogue à la matière cérébrale, ce qui vaut aux tumeurs ainsi constituées l'épithète d'encéphaloïdes. Nous verrons dans le chapitre suivant que les cellules

néoplasiques évoluent d'une façon un peu différentes, selon qu'elles sont enserrées dans un stroma dense et résistant ou que rien ne vient arrêter l'essor de leur multiplication. Le fait trouve son explication dans la constitution de la tumeur et n'a pas besoin d'autre développement.

D'autres variétés de carcinomes prennent enfin naissance par suite de modifications secondaires du tissu conjonctif. Tels

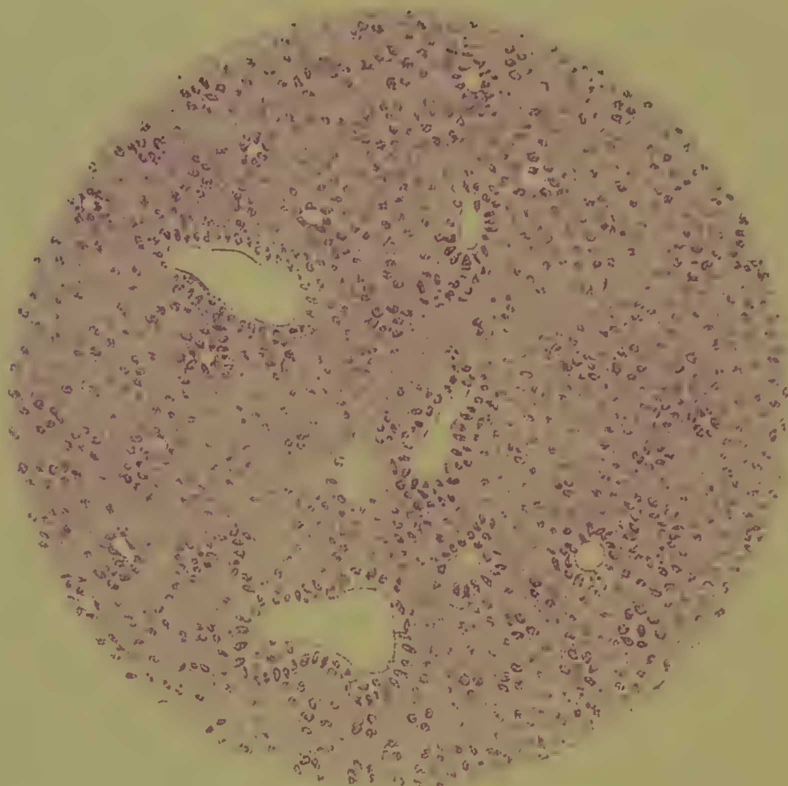


FIG. 109.

Une partie plus grossie (200/1) de la figure précédente, montrant au milieu du tissu carcinomateux des vestiges d'orientation glandulaire.

sont le carcinome myxomateux dans lequel les éléments du stroma se transforment en tissu muqueux, communiquant ainsi à la tumeur une transparence plus ou moins grande selon le plus ou moins d'abondance de ce tissu.

On observe aussi des carcinomes à stroma plus hautement différencié et dont les alvéoles sont formés d'un tissu analogue à celui du sarcome à cellules fusiformes.

Nous aurions maintenant à étudier les modifications de structure particulières à l'élément épithélial lui-même et variables, par conséquent, selon les glandes qui sont l'élément initial de tout carcinome glandulaire; mais ce tableau serait forcément incomplet par suite du nombre insuffisant de matériaux que nous avons pu réunir et que l'on trouvera dans les chapitres suivants traitant de l'évolution cellulaire des tumeurs glandulaires les faits relatifs à ces modifications.

CHAPITRE XIX

Évolution cellulaire des tumeurs glandulaires.

Distinction entre l'évolution embryonnaire et l'évolution vers le type adulte des tumeurs glandulaires. — Évolution cellulaire des adénomes. — Évolution cellulaire des épithéliomes. — Évolution cellulaire des carcinomes. — Dégénérescences cellulaires. — Hydatidine dans les tumeurs. — Dégénérescence amyloïde.

Il importe avant tout de distinguer ici sous quel mode évoluent les tumeurs glandulaires dont nous avons à étudier les transformations intimes. Cette distinction est d'autant plus importante que la désorientation en est plus prononcée, car le mode embryonnaire n'existe pour ainsi dire pas dans les euthéliomes de toute origine ; il est plus fréquent dans les épithéliomes et prédomine enfin presque constamment dans les carcinomes, bien que nous ayons démontré plus haut que les tumeurs épithéliales de la langue évoluaient presque toujours sous la forme de carcinomes de revêtement adultes.

Je ne reviendrai pas sur les différences fondamentales qui séparent les tumeurs à éléments embryonnaires de celles dont les éléments parcourent tout leur cycle évolutif normal en subissant uniquement les troubles de position imputables à leur désorientation et me bornerai à dire que la cellule du carcinome embryonnaire de revêtement diffère très peu de celle d'une tumeur semblable d'origine glandulaire. Leur évolution dans les deux cas oscille entre l'état de repos et l'état de multiplication ; elle ne va jamais au delà, et il ne peut être question ni dans un cas ni dans l'autre d'évolution cellulaire proprement dite.

Tout autre est le tableau que nous présentent les tumeurs glandulaires du type adulte, et c'est d'elles seules que nous aurons à parler dans ce chapitre.

La caractéristique même des enthéliomes glandulaires ou adénomes est de reproduire à peu près exactement la structure de la glande dont ils dérivent. Cette notion se trouve très explicitement établie par tous les auteurs qui ont appliqué au terme adénome la signification restreinte et bien limitée que nous lui conservons avec eux (Cornil et Ranvier, Quenu, Pilliet). Elle est au contraire méconnue par la majeure partie de l'école de Waldeyer (Ziegler, Hauser) qui emploie le même mot comme un radical correspondant à peu près à l'expression de tumeur glandulaire typique et métatypique.

L'étude de l'évolution cellulaire de nos adénomes est donc intimement liée à celle des diverses glandes de l'économie, et il est assez aisé, lorsqu'on se trouve en présence d'une forme bien typique de ce genre de tumeur, de superposer les deux structures. La comparaison est surtout facile quand il s'agit de glandes et d'adénomes glandulaires à fonctionnement continu, comme c'est le cas de presque toutes les glandes de l'économie. Il y a seulement lieu d'insister sur ce qui a trait aux glandes à fonctionnement discontinu, comme la mamelle, et à leurs adénomes. On sait, en effet, que les acinis glandulaires qui en constituent l'élément sécréteur présentent, durant les périodes d'inactivité de l'organe, une structure tout autre que celle que l'on peut constater pendant ses périodes d'activité. A laquelle de ces deux structures correspond l'adénome ? Nous pensons que si, au point de vue histologique, c'est-à-dire dans leurs rapports avec le tissu conjonctif interacineux, les lobules d'un adénome peuvent être considérés comme représentant ce qui se passe au début de la gestation, il n'en est pas de même en ce qui concerne leur structure cytologique. Jamais nous n'avons vu d'adénome dans un sein au repos donner de sécrétion lactée ; tout au plus pourrait-on constater dans certains adénomes kystiques la production d'un liquide analogue au colostrum. Le fait cependant que Goyraud a pu constater dans un adénome pendant la période de l'allaitement la sécrétion et même l'excrétion d'un lait parfaitement normal prouve, d'une, part l'identité

cellulaire absolue du tissu néoplasique et du tissu normal ; d'autre part, la conservation, dans toute leur intégrité, des canaux excréteurs correspondant à la partie de la glande frappée d'hyperplasie.

A partir du moment où l'épithélium glandulaire cesse d'être conforme au type normal pour s'entasser sur deux ou plusieurs couches, le tableau change complètement et l'on voit survenir certaines divergences qui ne feront que s'accentuer jusqu'au type carcinome.

Je ne saurais décider d'une façon précise si dans les épithéliomes de la glande mammaire l'évolution cellulaire tend vers la sécrétion physiologique, mais il est un fait certain, c'est qu'un des moyens de diagnostic les plus sûrs de ce genre de tumeurs se trouve dans la production plus ou moins abondante d'un écoulement liquide par le mamelon. Cet écoulement correspond à la formation dans les culs-de-sac hypertrophiés et hyperplasiques d'un produit d'excrétion cellulaire abondant qui en remplit la cavité et se présente, après fixation sur les coupes, sous forme de masses granuleuses assez analogues à celles que l'on peut observer dans la glande en lactation. Il s'agit là très probablement d'une fonte cellulaire tenant, par certains de ses caractères, à celle qui préside à la formation du colostrum, mais en différant par certains autres.

Arrivons maintenant aux carcinomes glandulaires. Entre l'état embryonnaire pur et l'évolution complète vers le type adulte, il existe des termes de passage très nombreux et beaucoup plus fréquents que les termes extrêmes dont ils représentent les degrés de transition. La plupart du temps, en effet, les carcinomes glandulaires, de quelque tissu qu'ils dérivent, nous montrent un mode d'évolution cellulaire très sensiblement identique quant à sa forme, mais vraisemblablement variable quant à la composition chimique de ses produits d'élaboration cellulaire. L'évolution complète de la cellule jusqu'à son terme physiologique, c'est-à-dire jusqu'à la production de la substance qu'elle est destinée à produire lorsqu'elle fait partie d'un tissu glandulaire normal, est, au contraire, assez rare. Or, si la distinction entre ces produits complets et relativement bien étudiés est déjà difficile, on préjuge facilement de ce qu'il en sera pour

ceux où peuvent intervenir, en outre, des phénomènes de dégénérescence.

Il importe, en effet, de distinguer tout d'abord ce qu'on peut appeler, avec LUKJANOW (1895), les métamorphoses cellulaires, des dégénérescences. Selon notre propre manière de voir, le premier terme pourrait être réservé aux transformations normales et fonctionnelles de la cellule, tandis que le second en comprendrait les transformations pathologiques. La métamorphose muqueuse, par exemple, est propre aux cellules caliciformes de l'intestin ; elle devient dégénérescence lorsque, comme l'ont décrite MM. QUENU et LANDEL (1897), elle apparaît dans les cellules malpighiennes voisines d'un carcinome du rectum.

Dans le cours de ces dernières années et en raison de l'impulsion donnée à ces recherches par la théorie parasitaire, on a beaucoup étudié les divers modes de dégénérescence et de métamorphose cellulaire. Malheureusement, en raison de l'absence d'une technique microchimique convenable, les auteurs qui ont le mieux étudié ces questions ont dû recourir à l'emploi des matières colorantes pour établir les caractères différentiels des substances qu'ils rencontraient, et, malgré leurs efforts, ils n'ont pu établir pour les distinguer que des caractéristiques assez vagues et d'application très limitée. C'est ainsi que PIANESE (1896) est amené à reconnaître l'existence d'une substance intermédiaire entre la mucine et la hyaline, à laquelle il applique le nom de substance mucoïde. Il la considère d'ailleurs comme pouvant provenir d'une sécrétion spéciale de la cellule cancéreuse aussi bien que d'une dégénérescence du plasma cellulaire de cet élément.

Dans un travail très consciencieux consacré à l'étude microchimique du mucus, LANDEL (1897) est également amené à conclure qu'il en existe deux variétés possédant des caractères microchimiques différents. D'après lui, fait très intéressant à retenir, il n'existe aucun caractère microchimique permettant de différencier le mucus des tissus normaux du mucus des tissus pathologiques.

Ce que l'on a appelé métamorphose ou dégénérescence hyaline se confond souvent par bien des points avec la dégéné-

rescence précédente. D'après PIANESE (1896), cette dégénérescence peut exister soit seule, soit combinée avec la dégénérescence colloïde. Pour ma part, en dépit des efforts effectués et des résultats obtenus, je pense que, tout en nous efforçant, à l'exemple de ERNST, NYMA, PIANESE, LANDEL et d'autres auteurs, de trouver des caractères de colorabilité susceptibles de différencier la mucine, la hyaline, la substance colloïde, etc., nous ne devons pas oublier que ces matières — dans les tissus pathologiques surtout — ne constituent pas des entités morphologiques, mais qu'elles sont, au contraire, des produits mal définis de désassimilation protoplasmique susceptibles soit de s'isoler en se combinant entre elles sous forme de grain ou d'inclusions intracellulaires, soit d'imbiber des productions d'origine diverse en en modifiant l'aspect et les caractères chromatophiles.

Au point de vue morphologique d'ailleurs, ces diverses sortes de métamorphose et de dégénérescence aboutissent toujours à la formation au sein du protoplasma ou du noyau cellulaire à la formation d'inclusions qui tantôt s'individualisent sous l'aspect de boules, de granulations ou de croissants ; tantôt, au contraire, imprègnent ces parties dans leur ensemble.

L'étude de ces dégénérescences est si intimement liée à celle de la théorie coccidienne que je crois devoir renvoyer leur description systématique aux chapitres où j'en discute l'interprétation. Mais il est d'autres formes de dégénérescence qui n'ont aucun trait à cette théorie et dont je dois dire ici quelques mots.

Dans certaines tumeurs glandulaires — on pourrait même dire dans presque toutes les tumeurs glandulaires — et dans un sarcome colloïde paramammaire, j'ai rencontré des cellules dont la taille et la forme ne différaient pas sensiblement de leurs voisines, mais qui contenaient en très grande abondance des granulations hyalines réfringentes assez faciles à distinguer des inclusions muqueuses ordinaires. Ces granulations étant complètement insolubles dans une solution de potasse chaude, on arrive aisément à les isoler en faisant bouillir un fragment du tissu dans un tube à essai contenant un peu d'eau et quelques

pastilles de potasse caustique, étendant d'eau et recueillant la partie superficielle du liquide où se rassemblent les granulations.

Examinées dans un verre de montre et soumises à l'action des réactifs, on constate leur résistance absolue à tous les dissolvants. Les acides acétique, sulfurique concentrés ne les dissolvent pas. Il en est de même de l'alcool et de l'éther. L'acide osmique les brunit faiblement sans les noircir.

Comprimées entre une lame et une lamelle dans une goutte d'eau, les granulations les plus grosses s'aplatissent, se déforment et s'étalent à la manière des gouttelettes d'huile. On arrive ainsi à les faire fusionner sous forme de masses lobées, réfringentes non miscibles à l'eau.

Conservées pendant quelques jours dans un tube contenant de l'alcool, elles tombent au fond et ne tardent pas à subir une dissolution partielle qui semble porter uniquement sur une partie de leur contenu. On les voit alors se plisser, se ratatiner et donner finalement lieu à la production de membranes plissées absolument comme si, formées d'une enveloppe et d'un contenu liquide, ce dernier seul s'était dissous dans l'alcool.

Cette matière, presque constante dans un grand nombre de tumeurs glandulaires ou autres, me paraît se rapporter par ses caractères chimiques à celle que Collard de Martigny (1829) décrivit sous le nom d'hydatidine et qu'il avait extraite de l'enveloppe des kystes hydatiques, dont Zucke reprit plus tard l'étude et que Hope-Seyler dénomma enfin *hyaline*.

Cette hyaline de Hope-Seyler n'a évidemment de commun que le nom avec le produit de dégénérescence décrit sous le même nom dans les cellules des tumeurs glandulaires aussi bien que dans leur tissu conjonctif. Cette dernière se dissout en totalité dans la potasse aussi bien que dans les acides forts et ne brunit pas par l'acide osmique.

La dégénérescence amyloïde est rare dans les tumeurs glandulaires ; je n'en ai rencontré qu'un seul cas bien net dans les pièces soumises à mon examen, et ce cas a fait l'objet d'une communication du regretté préparateur du laboratoire, M. Thélohan (1893).

Il s'agissait d'un carcinome de la parotide accessoire dans

les alvéoles duquel se trouvaient d'énormes inclusions extra-cellulaires arrondies ou plurilobées et qui présentaient une striation concentrique très nette. Or, ces masses, dont Thélohan attribue l'origine à la fusion des cellules néoplasiques et à leur dégénérescence, offraient dans certaines de leurs parties seulement les caractères microchimiques de la matière amyloïde. Elles constituent donc encore un exemple de la combinaison des deux sortes de transformations hyaline et amyloïde.

CHAPITRE XX

Étiologie. — Considérations générales.

Classification des hypothèses étiologiques des cancers épithéliaux. — 1er groupe : hypothèses basées sur la malformation cellulaire. — 2e groupe : hypothèses basées sur les agents pathogènes infectieux. — Subdivisions du 1er groupe : A, malformation congénitale ; B, malformation acquise. — Subdivisions du sous-groupe A : *a*, malformations congénitales localisées ; *b*, malformation cellulaire générale.

Tout ce que nous venons de voir sur le mécanisme de la formation des tumeurs épithéliales par désorientation cytodiérétique, sur leur structure, leur évolution ne nous éclaire nullement au sujet de leur étiologie. Certains des faits étudiés permettent, il est vrai, de baser une hypothèse, d'en infirmer ou d'en confirmer d'autres relatives à leur origine, mais l'ensemble des phénomènes observés ne nous mène à aucune conclusion. Abordons maintenant ce côté si obscur de leur histoire, non dans le but d'ajouter une théorie nouvelle à celle qui ont été édifiées, mais dans celui plus pratique de classer nos idées et de peser les arguments invoqués en faveur de ces diverses théories.

Pour si nombreuses que puissent être les causes soupçonnées de provoquer l'apparition des tumeurs, — et ici il nous paraît bien difficile de séparer les néoplasies épithéliales de leurs congénères d'origine conjonctive, — elles entrent forcément dans l'une des deux grandes catégories que voici : ou bien les tumeurs sont produites par une altération propre, une malformation primitive ou acquise des cellules de l'organisme, et leur étiologie est alors d'origine intrinsèque, ou bien elles sont provoquées par la venue dans un organisme primitivement sain

d'un agent pathogène extérieur. Les hypothèses étiologiques des tumeurs se classent donc selon qu'elles font intervenir les causes de la première ou de la seconde catégorie en deux groupes principaux susceptibles eux-mêmes de se subdiviser : 1[er] groupe, hypothèses basées sur la malformation cellulaire; 2[e] groupe, hypothèses basées sur les agents pathogènes infectieux.

Je ne traiterai dans ce chapitre que les théories du premier groupe, me réservant d'examiner en détail dans les chapitres suivants celles du second avec les développements que comporte l'extension acquise si rapidement par elles dans ces dernières années.

La pathogénie des tumeurs embrasse à la fois leur histogenèse et leur étiologie proprement dites. Par le terme d'histogénèse, il faut entendre l'étude des divers points relatifs au mode d'apparition, à la nature des éléments primitifs, aux processus d'extension et d'envahissement des tumeurs pour en limiter strictement l'étiologie à l'étude de la cause première déterminante des processus histogénétiques. Nous avons parlé de ceux-ci dans les chapitres VII et VIII ; l'étiologie seule par conséquent doit être envisagée ici.

En partant de l'hypothèse que les néoplasies reconnaissent pour origine une malformation cellulaire, il reste encore à se demander si cette altération se trouve préformée dans l'organisme, si elle est transmise héréditairement à travers une longue suite d'individus, tantôt demeurant chez les uns latente et toujours méconnue, tantôt au contraire subissant chez les autres une subite exacerbation, ou bien, au contraire, si l'altération prend naissance et se développe au sein des tissus primitivement normaux de l'individu. En d'autres termes, les hypothèses du premier groupe se subdivisent selon qu'on admettra la première ou la seconde de ces versions en deux sous-groupes : A. Hypothèses basées sur la malformation congénitale; B. Hypothèses basées sur la malformation acquise.

A. **Hypothèses basées sur la malformation congénitale.** — Les hypothèses basées sur la malformation congénitale sont des plus anciennes, ont été pendant longtemps fort en faveur et trouvent encore aujourd'hui des défenseurs qui, soit en se basant sur de nouveaux faits d'observation, soit en se servant d'argu-

ments tirés des progrès les plus récents de l'embryologie et de la cytologie, s'efforcent de les rajeunir et de les confirmer. Mais, parmi ces hypothèses, il importe de distinguer tout d'abord celles qui partent de l'idée d'une malformation localisée, qui admettent par conséquent la préexistence chez l'individu, dès la vie fœtale, d'une région cellulaire en puissance de tumeur, et celles qui, basées sur les nouvelles observations relatives à la transmissibilité des caractères héréditaires par le noyau cellulaire, ne voient dans l'apparition d'un néoplasme en un point quelconque du corps d'un individu que la manifestation *in loco minoris resistantiæ*, par exemple, d'une malformation congénitale transmise à toutes les cellules tissulaires de cet individu. D'où division du sous-groupe A en deux autres subdivisions : *a*. Hypothèses basées sur la malformation congénitale localisée ; *b*. Hypothèses basées sur la malformation cellulaire générale.

a. Malformation congénitale localisée. — Les théories qui invoquent la malformation localisée et préformée dérivent toutes de celle de Cohnheim ; elles ont toutes les mêmes arguments de défense et sont également passibles des mêmes objections.

D'après Cohnheim, toute tumeur dériverait d'une inclusion fœtale anormale, résultant d'un débris de feuillet embryonnaire, lequel pourrait à un moment donné entrer en prolifération et donner lieu à une masse néoplasique constituée par la multiplication de ses cellules initiales.

Cette théorie a pour elle, d'une part, des faits d'observation ; d'autre part, des expériences intéressantes auxquelles nous donnerons le pas dans notre étude.

L'un des élèves de Cohnheim, Léopold (1881), essayant d'appuyer sa théorie sur des faits expérimentaux, a greffé dans la chambre antérieure de l'œil ou dans la cavité péritonéale de lapins adultes des fragments de cartilage embryonnaire de fœtus de la même espèce, et a obtenu la production de petits amas cellulaires qui croissaient pendant un certain temps, puis finissaient par être résorbés. D'autre observateurs, Kauffmann (1880), Zahn (1877), Masse (1881), ont fait des expériences plus ou moins similaires et sont arrivés à des résultats analogues : production d'une tumeur temporaire suivie bientôt de résorption.

Plus récemment enfin M. Féré (1894-97), en greffant des

blastodermes de poulet encore peu développés à des individus âgés de la même espèce, a provoqué chez eux la formation de tumeurs beaucoup plus persistantes que celles obtenues par ses prédécesseurs. Les tumeurs ainsi constituées semblent être moins des néoplasmes proprement dits que de véritables greffes de tissus embryonnaires développés aux dépens du blastoderme et évoluant vers différents types de tissus adultes d'une façon plus ou moins complète et surtout plus ou moins anormale.

Ces expériences, quoique très intéressantes, n'apportent en réalité aucun appui à la théorie embryogénique de Cohnheim. Elles constatent un fait nouveau fort important, mais n'entraîneraient la conviction que s'il s'en était suivi une tumeur *véritable* à accroissement indéfini.

La théorie de Cohnheim peut cependant invoquer pour se défendre d'autres faits qui, pour n'être que des analogies, n'en ont pas moins une certaine valeur. L'observation banale nous enseigne que les parents transmettent à leurs enfants non seulement certains de leurs traits distinctifs, mais souvent encore des anomalies plus ou moins accentuées qu'ils peuvent présenter. Il n'est pas rare, par exemple, de voir un ascendant transmettre à ses descendants un nævus, un signe, un point pigmenté de la peau, et l'on peut même constater la transmission de ces légères anomalies à plusieurs générations. Par suite de quels phénomènes la cellule mâle et la cellule femelle qui constitueront un nouvel être importent-elles à travers leur longue série de divisions ces caractères parfois si légers qui, à un moment donné, viendront se dessiner fatalement à un point déterminé du corps, et caractères qui, remarquons-le bien, contenus à l'origine et en puissance dans deux cellules embryonnaires, vont se localiser ensuite dans une région cellulaire parfaitement limitée ?

On l'ignore, mais on est bien obligé de constater la réalité de ces phénomènes, et ils sont si connus qu'il serait puéril d'y insister davantage. Eh bien, que les deux cellules embryonnaires dont je parlais tout à l'heure, au lieu de contenir en puissance une zone pigmentée de la peau, par exemple, contiennent une zone épidermique ou glandulaire frappée d'une altération spéciale, mais que nos sens ne nous permettent point

de distinguer, et voilà l'individu en puissance héréditaire de cancer, comme nous avons constaté *de visu* que tel autre s'était trouvé en puissance héréditaire de nævus.

L'esprit conçoit d'autant plus aisément la possibilité de la transmission héréditaire d'une zone cellulaire en puissance de cancer de descendant à descendant que nous voyons tous les jours des exemples de transmission héréditaire indiscutables, dont le mécanisme semble encore plus obscur et plus mystérieux.

On peut invoquer aussi, à l'appui de la prédestination du lieu d'origine, le fait que la transformation des éléments normaux en éléments cancéreux, qui constitue au début le seul mécanisme d'apparition et de développement d'une tumeur, s'arrête en somme assez promptement. Nous avons vu, en effet, plus haut qu'il y a lieu d'admettre un mode d'accroissement par transformation et un mode par envahissement. Or, il semble le plus souvent que le pouvoir de transformation se trouve limité à une zone extrêmement restreinte de l'organisme au delà de laquelle toutes les cellules normales, fussent-elles spécifiquement identiques à celles d'où est partie la tumeur initiale, sont détruites par l'envahissement de celle-ci et ne contribuent plus par leur transformation à l'accroissement du néoplasme.

La zone où s'effectue l'accroissement par transformation, zone qui peut être plus ou moins diffuse, parfois même multiple, ne représente-t-elle pas le vrai lieu d'origine de la tumeur, le seul où les cellules de l'organisme soient en puissance de multiplication tératologique ?

Il se dresse cependant contre l'hypothèse embryonnaire de Cohnheim une objection grave qui lui a déjà été opposée (Quénu, *Traité de chirurgie*) et que nous ne pouvons passer sous silence. Les tumeurs épithéliales se développent parfois sur les cicatrices de brûlures, sur des endroits soumis à de fréquentes causes d'irritation (cancer des fumeurs, durillons, etc.) ; faudrait-il donc admettre que, dans le premier cas, la brûlure qui a dû détruire l'inclusion fœtale cancéreuse en ait respecté une partie et ait coïncidé avec le lieu d'élection désigné d'avance et que, dans le cas d'irritation prolongée, le lieu d'inclusion se soit trouvé justement placé à l'endroit où est intervenue l'irritation ?

Si, d'autre part, on veut bien admettre la continuité de nature, l'unité morphologique des tumeurs épithéliales, on reconnaîtra que certaines d'entre elles, telles que les papillomes, se développent sous l'influence de causes bien connues, qu'on pourrait presque provoquer expérimentalement et, pour ces formes bénignes tout au moins, qu'il ne peut guère être question d'inclusions fœtales.

Depuis les beaux travaux de M. Malassez (1885) sur les débris épithéliaux paradentaires, on sait à n'en pas douter que les anomalies de développement qu'invoquait Cohnheim pour expliquer la production du cancer sont pour ainsi dire une règle et non une exception. Les inclusions fœtales expliquent fort bien le développement d'une tumeur épithéliale en un point où normalement il n'existait pas d'épithélium. Mais, comme l'a démontré Malassez sur tous les sujets qu'il a examinés, il existait dans la mâchoire des îlots épithéliaux aberrants aux dépens desquels aurait pu se développer un épithéliome d'où il ne devait probablement pas s'ensuivre que tous les porteurs de ces îlots dussent devenir cancéreux.

Les kystes congénitaux, si fréquents, de la région sacrée, n'ont pas non plus une autre origine, ainsi que l'ont démontré Tourneux et Hermann (1887), et il est probable que, ainsi que l'a montré Pilliet (1889, 96), des recherches patiemment poursuivies décéleraient en bien d'autres points encore la présence d'inclusions fœtales d'épithélium destinées à demeurer pendant toute leur existence inoffensives, stériles et méconnues.

La théorie de l'étiologie parthénogénétique ou gémellaire exposée par M. Critzmann (1892) est étroitement liée à celle de Cohneim. Au lieu d'une inclusion fœtale, l'auteur fait seulement intervenir une inclusion ovulaire ; de telle sorte que, selon sa propre expression, « le cancer est le frère de l'individu qui le porte ». L'hypothèse de Critzmann est basée sur l'observation que, dans certaines familles de cancéreux suivies par lui, les enfants jumeaux paraissent indemnes de la tare héréditaire. Il y aurait alternance entre les grossesses *gémellaires* et le *cancer*. Cette théorie est, tout d'abord, passible des mêmes objections que celles que l'on a faites à l'hypothèse de Cohneim et à toutes les autres qui font intervenir une malformation congénitale

préformée dans l'étiologie des tumeurs. Elle en soulève d'autres d'ordre embryogénique. Il faudrait admettre, en effet, que l'ovule-tumeur qui contient en puissance tous les tissus d'un embryon ne présente, lorsqu'il se segmente pour former le néoplasme, que des éléments d'une seule espèce, à l'exclusion

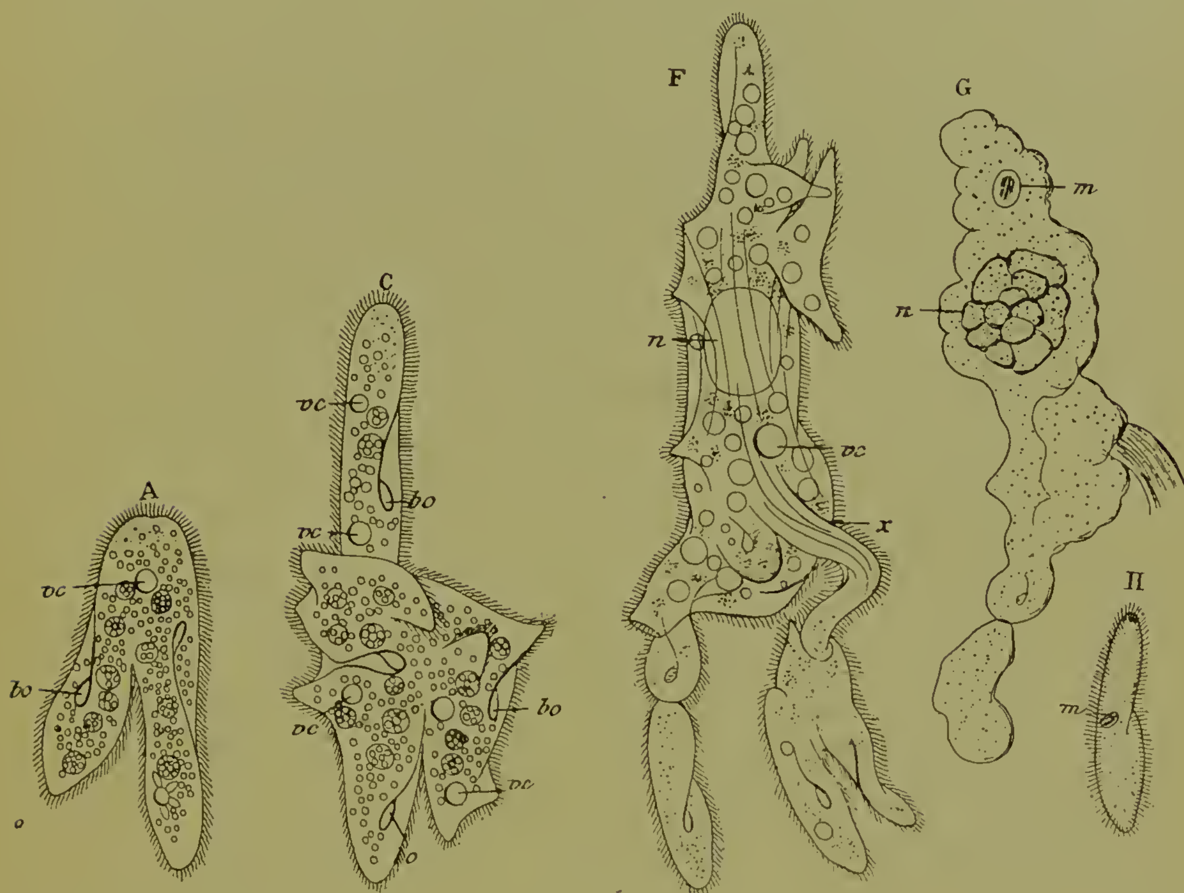


Fig. 110.

Paramœcium aurelia en voie de prolifération anormale à la suite d'un traumatisme. Le petit individu H, de taille normale, permet de juger de l'accroissement des formes tératologiques dont on peut suivre les divers stades en A, C, F. La figure G représente le stade F fixé par les réactifs. D'après M. Balbiani.

de tous les autres. On conçoit difficilement, par exemple, un ovule, même parthénogénétique, ne produisant que des cellules glandulaires dans une tumeur du sein ou du rectum et que des cellules malpighiennes dans un épithéliome de revêtement. De plus, une semblable hypothèse s'accorde mal avec la constatation si aisée de l'accroissement des néoplasmes par transformation. Quelle que soit l'explication que pourra recevoir plus tard

l'observation des alternances de cancer et de gémellarité, je crois donc qu'elle ne peut servir de base solide à une théorie étiologique des néoplasmes. Tout au plus pourrait-elle intervenir pour expliquer la formation des tumeurs de l'embryon à tissus multiples.

b. Malformation cellulaire générale. — Si les hypothèses basées sur la malformation congénitale localisée se voient en contradiction fréquente avec les faits d'observation, l'on ne peut en dire autant de celle qui fait intervenir une malformation congénitale cellulaire commune à tous les tissus de l'organisme, et j'avoue que c'est à elle que je me rallierais le plus volontiers en raison de son degré de vraisemblance et de la facilité avec laquelle on peut la faire cadrer avec les faits d'observation. A ce propos, je rappellerai l'image invoquée par M. Bard pour rendre plus tangible sa conception du dédoublement des cellules au cours du développement embryonnaire, et je prendrai la liberté d'en tirer après lui quelques déductions. Quelle que soit la forme que l'on donne à la conception des phénomènes de l'hérédité, celle-ci n'en est pas moins indiscutable et indiscutée ; par conséquent, les caractères héréditaires se transmettant par l'intermédiaire des cellules sexuelles et de toutes celles qui en dérivent, doivent résulter forcément de la transmission des caractères propres à ces cellules. A cet égard, toutes les hypothèses ont la même valeur et ne représentent que des images plus ou moins saisissantes.

Admettons donc un instant que le dédoublement et la multiplication soient l'expression de la réalité. Lorsque ces deux sortes de processus s'accomplissent normalement dans un œuf fécondé, celui-ci aboutit à la formation d'un embryon chez lequel toutes les cellules — sauf les cellules sexuelles — sont parvenues par des dédoublements réitérés à l'état de cellules simples. Mais supposons au contraire que — sous l'empire de certaines influences indéterminées — la multiplication prédomine sur le dédoublement et que les cellules fœtales ou *nodales* conservent une partie des caractères dont le dédoublement eût dû les priver normalement, nous assisterons alors à la formation d'un être dont toutes les cellules auront gardé, en partie, la *complexité* dévolue d'habitude aux seules cellules sexuelles. Mais ces carac-

tères de complexité seront loin d'être aussi parfaits que chez ces dernières; ils le seront d'autant moins que le dédoublement aura été poussé plus loin, et nous aurons de la sorte un individu *en puissance* néoplasique, un individu dont toutes les cellules seront — sous l'empire d'une cause locale secondaire, telle que l'irritation, par exemple — susceptibles de proliférer à un point

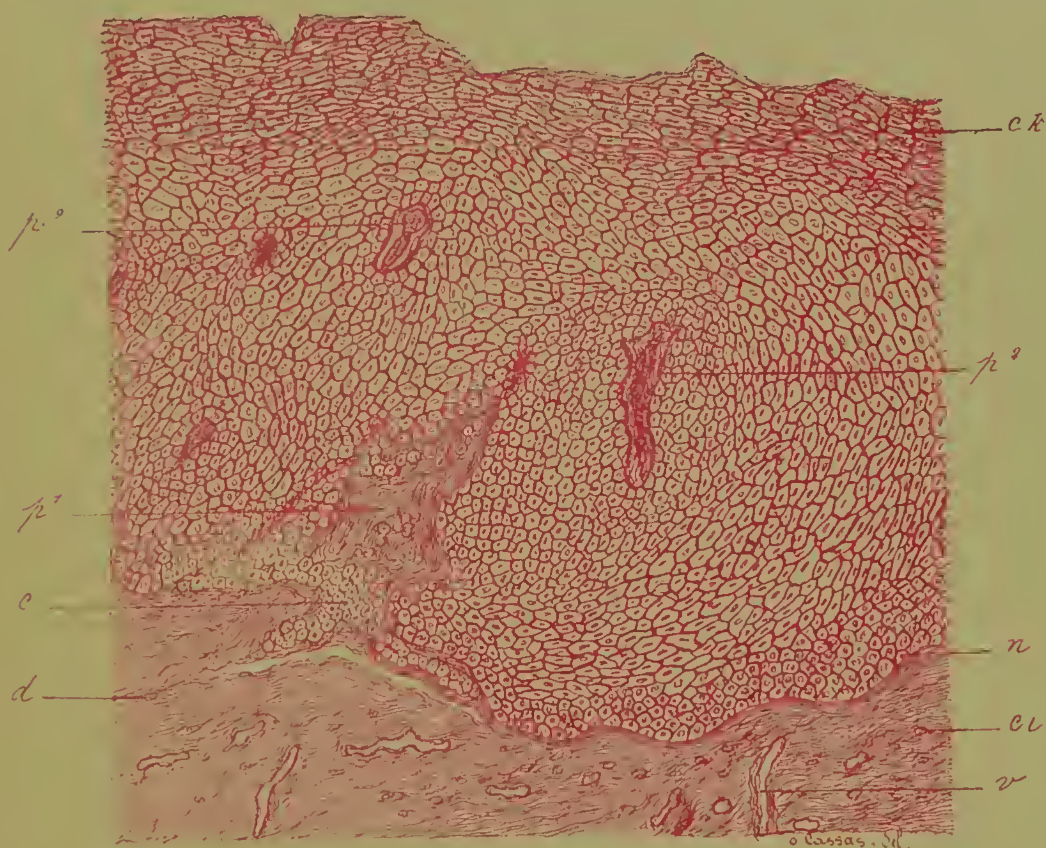


Fig. 111.

Leukokératose de la lèvre. *m*, couche de Malpighi; *ck*, couche cornée hyperkératinisée; p^1 papille coupée longitudinalement; p^2 papilles coupées plus ou moins obliquement; *c*, cellules infiltrées dans le derme *d* en continuité avec la couche de Malpighi; *ci*, cellules embryonnaires; *v*, vaisseaux. D'après M. Le Dentu. 1896.

quelconque du corps pour donner naissance à une tumeur. Cette tumeur sera fonction du degré de complexité des cellules d'où elle dérive. Si le dédoublement s'est arrêté de très bonne heure à des cellules *nodales* contenant encore des rameaux glandulaires et malpighiens, nous pourrons voir la tumeur évoluer avec les caractères de ces deux espèces de cellules. Si, au contraire, le dédoublement a eu lieu alors que les cellules nodales n'étaient

plus que de l'un de ces types, la tumeur reproduira franchement ce type seul.

On voit qu'en s'appuyant sur l'arbre histogénétique de M. Bard, on peut arriver non seulement à une conception de l'étiologie des tumeurs plus en harmonie avec les faits, mais que, chose plus inattendue encore, on ramène la rigueur de sa spécificité cellulaire à des proportions plus raisonnables.

Loin de moi la pensée de vouloir faire de cette paraphrase de la théorie de M. Bard une nouvelle hypothèse étiologique. Je constate simplement que l'hypothèse de malformation congénitale préformée ne cadre pas avec les faits d'observation ; qu'elle est en désaccord avec les cas de prédisposition par traumatismes, par brûlures, etc. ; j'essaie de montrer que l'hypothèse embryologique ne doit pas être abandonnée pour cela et que l'on peut très bien admettre que toutes les cellules d'un organisme possèdent la propriété héréditaire de donner naissance à un néoplasme. Je me suis servi, pour cette supposition, de l'image de l'arbre de M. Bard; j'aurais aussi bien pu prendre la théorie plus mathématique de Hansemann, celle plus cytologique de de Vries.

B. **Malformation acquise.** — L'hypothèse d'une étiologie reconnaissant pour cause une malformation cellulaire survenant chez un individu et au sein d'éléments normaux n'a guère pour s'appuyer que les observations concernant l'apparition de néoplasmes survenant à la suite de traumatismes chez des individus totalement dépourvus d'antécédents héréditaires.

La difficulté consiste ici à faire la part de l'agent causal et de l'intervention toujours possible de phénomènes ataviques de l'ordre de ceux que nous avons exposés plus haut. Il faut reconnaître avant tout, cependant, qu'un très petit nombre de faits d'observation relevant du domaine de l'histologie ou de la cytologie viennent à l'appui d'une semblable hypothèse et que d'ailleurs la preuve d'une absence réelle d'antécédents cellulaires héréditaires serait très difficile à faire. Nous devons donc, pour être complet, mentionner cette dernière catégorie d'hypothèses comme pouvant être envisagée sans illogisme.

C'est ici le lieu de citer une observation extrêmement intéressante de M. Balbiani, observation qui montre bien le parti

que peut tirer la pathogénie de l'étude des animaux unicellulaires. Au cours de ses expériences de mérotomie sur les Paramœcies, en vue de déterminer le rôle du noyau sur la vie de



Fig. 112.

Transformation de la leukokératose en épithéliome. *ck*, cellules hyperkératinisées; *ge*, globes épithéliaux; *p*, papilles; *m*, couche de Malpighi; *d*, derme; *ci*, cellules embryonnaires. D'après M. Le Dentu, 1896.

la cellule, M. Balbiani remarqua que certains individus, faiblement lésés et encore munis d'un noyau, subissaient une division anormale et incomplète. Tandis que les Paramœcies normales

se divisent transversalement et donnent ainsi naissance à deux individus semblables, les individus dont nous parlons, au contraire, ne se divisaient qu'incomplètement et suivant les plans les plus dissemblables. Il en résultait la formation de véritables monstres — de tumeurs de Paramœcies si l'on veut — caractérisées principalement par l'absence complète de leur orientation cellulaire. La cellule normale peut donc, ainsi que le démontre cette observation, perdre sous l'influence d'un simple traumatisme, ses caractères normaux et entrer dans une voie de divisions anormales indéfinies.

Cette observation plaide en faveur d'une étiologie traumatique cellulaire des cancers, ou plutôt, elle en constitue le premier jalon. On ne peut en méconnaître la valeur, mais essayer d'en tirer des conclusions ou de s'en servir pour étayer une hypothèse, serait au moins prématuré.

Il nous reste maintenant à nous demander en faveur de quelle hypothèse peuvent être invoquées les affections de diverses natures, telles que les hyperkératinisations (leucoplasies, durillons, etc.) qui, trop souvent, apparaissent comme des *précurseurs* plus ou moins lointains des tumeurs épithéliales et dont la relation encore obscure paraît aujourd'hui cliniquement démontrée. Ainsi que je le disais plus haut, la part des antécédents héréditaires cellulaires est ici très difficile à établir. On doit en effet penser, comme le dit fort justement M. Le Dentu, que si la transformation épithéliomateuse ne doit pas être considérée comme une phase inévitable de la maladie, celle-ci est déterminée par une prédisposition inhérente à la leukokératose elle-même. Nous sommes amenés à reconnaître que les hyperkératoses naissent presque toujours à la suite d'une irritation longtemps soutenue et qu'elles disparaissent souvent avec la cause qui les a occasionnées. Leur transformation en tumeur épithéliale, transformation qui ne provient que de la désorientation à un moment donné de leurs éléments constituants, n'est-elle que la conséquence de l'état morbide de ces éléments. N'exige-t-elle pas, justement, pour se produire, l'état tératologique cellulaire que nous avons envisagé dans une de nos précédentes hypothèses; c'est ce qu'il est, pour le moment, impossible de décider.

Si, pour terminer, nous résumons brièvement ce qui a trait à l'étiologie des tumeurs, nous voyons que, parmi les hypothèses invoquant les malformations cellulaires congénitales, celles de COHNEIM, CRITZMANN, qui font intervenir la préformation, la prélocalisation, sont en contradiction formelle soit avec les faits d'observation, soit avec les connaissances actuellement acquises dans le domaine de l'histogénèse et de l'embryologie. Nous voyons, par contre, que l'influence héréditaire incontestable exercée sur l'apparition des néoplasmes nous oblige à tenir

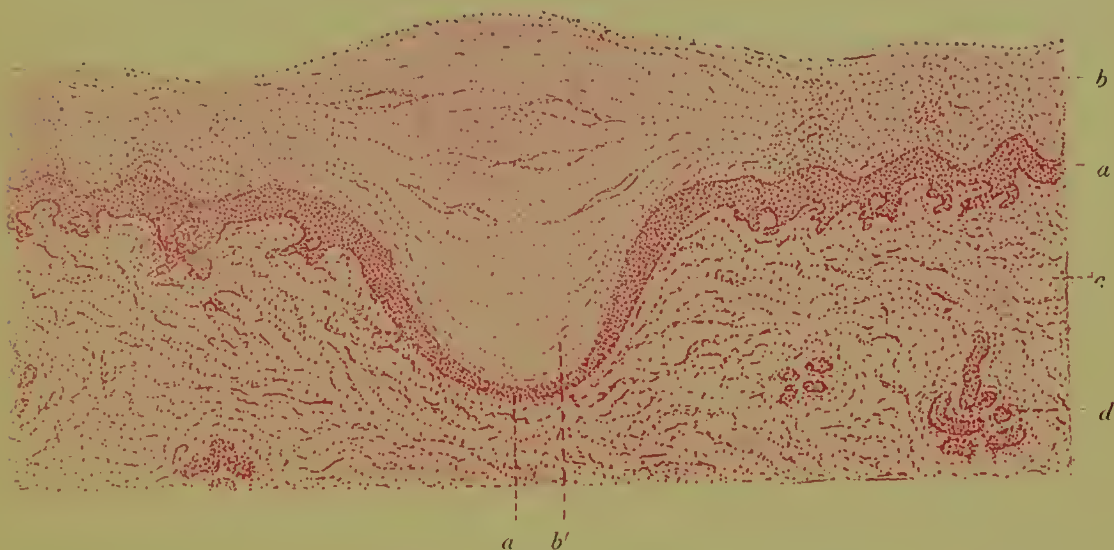


FIG. 113.

Coupe verticale d'un cor. *aa*, couche de Malpighi ; *bb'*, couche cornée épaissie en tête de clou ; *c*, derme sous-jacent ; *d*, glande sudoripare.

compte de ce facteur et à lui attribuer, sinon une importance primordiale, du moins une part plus ou moins grande dans l'édification de nos hypothèses. Sans doute peut-on concevoir l'influence héréditaire s'exerçant autrement que pour produire des malformations cellulaires et peut-on, par exemple, l'invoquer pour expliquer certaines dispositions morbides. Telle est, notamment, la prédisposition héréditaire aux affections d'origine microbienne que l'on ne se fait pas faute de rapporter à une question de *terrain*, c'est-à-dire à une malformation d'ordre purement chimique. Mais il me paraît difficile d'homologuer ces deux ordres d'affections et de comparer la prédisposition néoplasique de nature et de cause inconnues à la réceptivité de

l'organisme pour tel ou tel agent étiologique spécifiquement déterminé. Quel que soit le mécanisme de leur formation, quelles que soient les causes premières de leur apparition, les néoplasmes ne sont jamais que des résultants d'une malformation cellulaire où les questions d'ordre chimique doivent céder le pas à celles d'ordre morphologique ; or, si nous faisons intervenir dans leur étiologie une prédisposition héréditaire, celle-ci doit être avec plus de logique recherchée également dans le domaine de la morphologie. L'hypothèse d'une prédisposition héréditaire d'ordre morphologique n'est donc pas autre chose que celle de la malformation congénitale cellulaire à laquelle nous avons donné plus haut la préférence.

En somme, l'étiologie des néoplasmes, au sens strict du mot, est encore complètement inconnue ; tout permet de supposer qu'elle le demeurera longtemps encore. Faisant abstraction en effet des théories parasitaires, dont nous examinerons plus loin la valeur, nous sommes amené à rechercher et à étudier cette étiologie dans la cellule elle-même, dans ses parties constitutives, soit à l'état de repos, soit à l'état de multiplication. Or, malgré les efforts des cytologistes pour éclaircir les problèmes de l'anatomie et de la physiologie cellulaire, cette science, constamment en lutte avec les difficultés de la technique, subordonnée pour ainsi dire aux progrès de l'optique micrographique, ne progresse qu'avec lenteur, même en ce qui concerne les phénomènes normaux dont elle poursuit l'étude. Comment dès lors saurait-on discerner la nature pathologique des dispositions anatomiques dans des éléments dont on soupçonne à peine l'anatomie normale ? Comment surtout assigner une signification fonctionnelle à ces malformations ? Et pourtant la cellule, elle aussi, possède, comme l'organisme qu'elle constitue, ses particularités anatomiques et pathologiques, elle aussi avant tout, peut-on justement dire, se trouve soumise aux lois fondamentales et prédominantes de l'hérédité.

Nul ne pense à nier la nature congénitale des monstruosités ; tout le monde est d'accord pour assigner la même origine aux kystes dermoïdes ; on trouve dans l'ovaire des malformations transitoires entre le tératome le plus accentué et le néoplasme le moins embryologique anatomiquement. Il n'est pas de pro-

duction organique qui évoque plus complètement l'idée de tératologie qu'un cancer de quelque nature qu'il puisse être et c'est pourquoi l'on peut dire que l'étiologie de ces affections est à un stade aussi embryonnaire que la science qui a pour objet l'étude de la tératologie cellulaire.

Les auteurs qui, à l'exemple de Bard et d'Hansemann, ne se contentent pas de la décevante théorie du parasitisme et s'efforcent de jeter quelque jour sur l'obscurité de l'étiologie des néoplasmes, en se basant sur les données malheureusement trop incomplètes de la cytologie normale, nous font certes entrer dans une voie hérissée d'obstacles. S'ils ne peuvent, en guise d'explications, que nous présenter des hypothèses incertaines basées sur des faits épars et encore mal coordonnés, ils nous ouvrent tout au moins de larges perspectives et un vaste champ d'études. La question de la pathogénie des tumeurs n'y est point claquemurée dans le cadre étroit de la technique et subordonnée à la recherche du réactif qui fera surgir le parasite ; elle évolue au contraire en s'aidant de tous les progrès de la cytologie et profite à la fois de ses découvertes et de ses espérances.

CHAPITRE XXI

Étiologie parasitaire.
Théories microbienne et saccharomycétique.

Diverses sortes de parasites découverts dans le cancer. — Distinction entre les parasites végétaux (Bactériacées et Levûres) et les parasites animaux (Sporozoaires). — Théorie microbienne. — SCHEUERLEN ; contradicteurs et sort de sa théorie. — Levûres, observations de SAN FELICE. — Les levûres vraies chez les animaux et chez l'homme. — Saccharomycose humaine de CURTIS. — Sa distinction d'avec les tumeurs.

Quelles que justes que soient les considérations qui plaident en faveur de l'hypothèse d'une étiologie tératologique des cancers, celle-ci n'a encore pour s'appuyer que des probabilités, très grandes à vrai dire, mais susceptibles d'être infirmées par les faits d'observation. Si, par conséquent, il pouvait être démontré d'une façon incontestable : 1° que les cancers épithéliaux contiennent des organismes parasitaires ; 2° que ces organismes sont la cause réelle de l'hyperplasie néoplasique, aucun raisonnement *a priori* ne prévaudrait contre cette démonstration. Il nous reste à nous demander comment cette démonstration a été tentée et si elle entraîne la conviction.

Les parasites *découverts* dans les cancers appartiennent, jusqu'ici tout au moins, exclusivement à la grande classe des Protistes et des Protistes unicellulaires en particulier. Parmi ceux-ci, les uns, comme les Bactériacées, les Levûres ou Saccharomyces, constituent, sous le nom de Protophytes, les premiers chaînons du règne végétal ; les autres, comme les Sporozoaires, semblent représenter des formes aussi simples à la base du règne animal et portent le nom de Protozoaires.

Protophytes et Protozoaires présentent de nombreux traits communs d'organisation, ne diffèrent parfois les uns des autres

que par de faibles caractères et passent souvent, suivant les auteurs, de la dignité de plante à celle d'animalcule. Les recherches de plus en plus nombreuses que l'on poursuit sur ces êtres, permettent cependant d'en mieux préciser les affinités et démontrent de la façon la plus nette chez toutes les formes une individualisation, une constance morphologique que l'on est loin de retrouver dans les parasites du Cancer.

Parmi ceux-ci, les uns, comme les Bactériacées, sont réellement des organismes qui appartiennent à ce groupe, mais auxquels on a attribué faussement un rôle étiologique. Les autres, comme les Saccharomyces et les Sporozoaires, ne semblent être que des altérations cellulaires *reproduisant* quelques-uns des caractères morphologiques des organismes auxquels on a voulu les assimiler. Il va sans dire qu'en raison même du peu de précision des descriptions données par les auteurs, ceux-ci ne se montrent pas d'accord sur la taxinomie de leurs parasites et que la même formation qui, pour les uns, est Sporozoaire, appartient pour les autres aux Levûres et *vice versa*. Je vais donc m'efforcer de retracer ici les diverses phases de l'histoire parasitaire des Cancers, en suivant autant que possible les grandes lignes de la classification des Protophytes et des Protozoaires, mais en sollicitant à l'avance l'indulgence du lecteur, car le sujet est des des plus compliqués.

Théorie microbienne. — Scheuerlen (1887) d'abord, puis Raffin (1887) sont les premiers à isoler un microbe, soit des sarcomes, soit des carcinomes. Scheuerlen reproduit même par inoculation de cultures de ce microbe le néoplasme chez le chien ! Domingos Freire (1887), Koubassoff (1890) publient des relations analogues suivies de succès.

Les faits énoncés par Scheuerlen provoquèrent naturellement une vive émotion et furent le point de départ d'un grand nombre de publications où se trouvait amplement confirmée sinon la possibilité de l'inoculation, du moins la présence des Bactéries dans le Cancer. L'énumération de ces travaux serait aujourd'hui sans intérêt. Nés plutôt du désir de confirmer une découverte longtemps attendue, considérée même par certains comme inévitable, que de celui de la contrôler et d'en vérifier l'exactitude, ils ne représentent — si j'ose employer une figure

empruntée au sujet — que des métastases littéraires dénuées de portée.

Nous devons toutefois nous hâter d'ajouter que les expérimentateurs ne tardèrent pas à infirmer les faits avancés par Scheuerlen. Dans la même année, en effet, Ballance et Shattock (1887), Baumgarten (1887) déclarèrent que les bactéries incriminées n'étaient que de vulgaires saprophytes. Bien mieux encore, Senger (1888), qui avait reçu de Scheuerlen des tubes contenant des cultures de son microbe, n'en obtint aucun résultat positif.

Dix ans se sont déjà écoulés depuis la retentissante découverte de Scheuerlen; il n'en reste qu'une erreur de plus dans l'histoire du Cancer.

Admettant l'unité morphologique des tumeurs épithéliales, je ne dois pas séparer ici de la théorie microbienne les observations effectuées par certains auteurs sur les papillomes, les verrues et relatant dans ces premières manifestations du processus néoplasique la présence des microbes considérés comme spécifiques.

Tomasi Crudeli (1882) rapporte que Majocci a découvert dans les verrues un petit bacille auquel il donne le nom de *Bacterium porri*.

Babes (1884), dans deux cas d'examen microbiologique de verrues, a trouvé dans l'un des micrococcus, dans l'autre un microbe ressemblant au *Staphylococcus aureus*.

Kühneman (1889) enfin découvre dans les papillomes un bacille qui croît sur l'azur en développant une couleur verte et qui, inoculé au lapin ou à la crête du coq, donne lieu à des excroissances verruqueuses.

Peut-être serait-on excusable de rappeler que ces résultats positifs sont en parfait accord avec ceux de Scheuerlen sur les cancers. Mais une observation précise nous permet de leur opposer des arguments plus sérieux. Faisons remarquer tout d'abord que la présence des microbes dans les interstices et même dans les couches épithéliales superficielles des papillomes nous surprend moins que ne le ferait leur absence. On les trouve là comme dans les interstices des gravures des pièces de monnaie, comme sur toutes les surfaces où s'accumulent, avec un peu

d'humidité, des détritus organiques. Si, au lieu de s'adresser aux verrues ou aux papillomes de la surface de la peau, on effectue les recherches les plus minutieuses sur les excroissances de même nature développées à l'intérieur d'un kyste congénital — dans un milieu aseptique par conséquent — on constate que ces productions n'ont eu nullement besoin, pour apparaître, de l'intervention microbienne, et l'on conclut avec quelque apparence de raison que celle-ci est étrangère à la

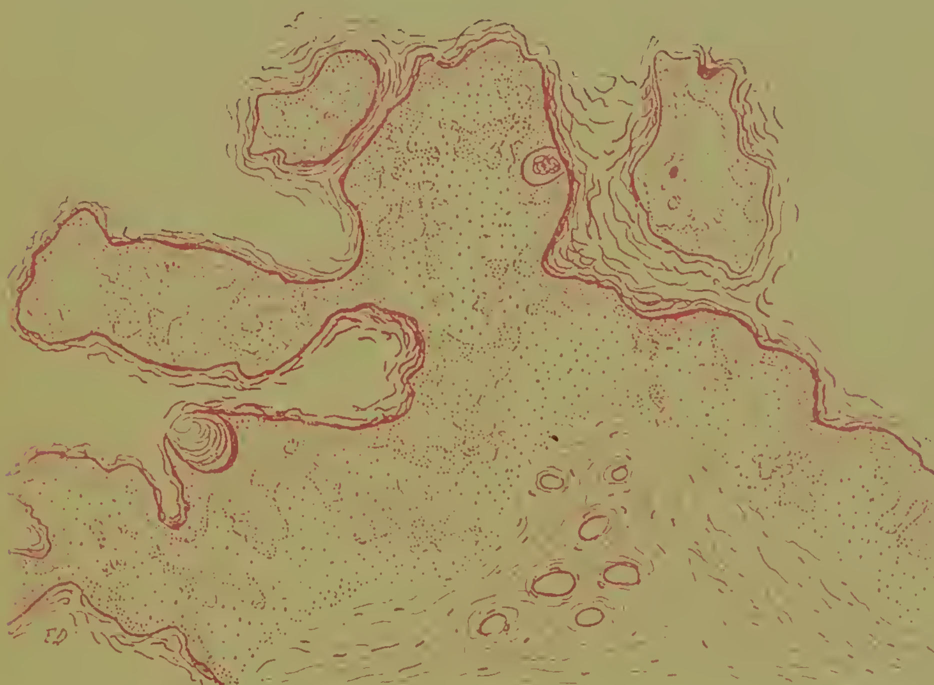


Fig. 114.

Coupe verticale d'un papillome développé aux dépens du revêtement épithélial d'un kyste dermoïde de la région sacrée. Cette figure est empruntée aux *Études de clinique chirurgicale* de M. le professeur Le Dentu (*fig.* 20, p. 243).

production des formations analogues développées à la surface des téguments.

Quant aux arguments tirés de la pathogénie des cancers contre la théorie microbienne de ces affections, ils sont absolument les mêmes pour tous les ordres de parasites et je renvoie pour leur exposé à la partie concernant la théorie coccidienne.

Parasites de l'ordre des Levûres. — Les Levûres ou *Saccharomyces* sont des champignons unicellulaires de l'ordre des Ascomycètes et de la famille des Dyscomycètes. Leur caractéris-

tique est de présenter toujours la forme d'un thalle isolé, allongé, ovoïde ou arrondi, et de se multiplier par bourgeonnement. On a longtemps discuté pour savoir si les Levûres possédaient ou non un noyau et l'opinion la plus générale était que ces organismes en étaient dépourvus. Toutefois, depuis les travaux de DANGEARD (1893), JANSSENS (1893), HENNEGUY (1896), il faut admettre que les Levûres, à l'état jeune tout au moins, présentent un noyau unique, colorable par les moyens habituels. Il importe ici de faire remarquer que, chez les *Saccharomyces*, la multiplication ne se fait jamais par sporulation dans l'intérieur d'un kyste, qu'il ne s'y forme jamais de corps falciformes et que le bourgeonnement constitue seul le mode habituel de reproduction. Cette constatation a sa valeur parce que si, comme le veut M. RONCALI (1895), les organismes décrits comme des Parasites par Thomas, Nils-Sjöbring et leurs successeurs sont des Levûres et non des Sporozoaires, toutes les formes de multiplication intrakystiques observées par ces auteurs n'ont plus de raison d'être et demeurent inexpliquées.

On connaît des cas assez nombreux de véritables saccharomycoses spontanées ou expérimentales chez les animaux et chez l'homme. Aucun de ces cas ne concorde avec la présence d'une tumeur dans l'acception vraie du mot.

M. SAN FELICE, après avoir fait l'étude des Levûres susceptibles de se développer dans le suc de divers fruits (1894), inocula des cultures de ces Levûres à des cobayes (1895) et obtint chez ces animaux des lésions assez variées, mais qu'il considéra comme des néoplasmes. Dans une série d'articles accompagnés de planches (1895-1896), le même auteur compléta l'exposé des résultats obtenus par lui chez la Souris, le Rat blanc, le Lapin, le Chien et la Poule, par l'injection de cultures du *Saccharomyces neoformans*. En ce qui concerne l'inoculabilité des Levûres dans les tissus des animaux, leur développement au sein de ces tissus et leur action nettement pathogène, ces expériences sont du plus grand intérêt ; elles éclairent et complètent très heureusement les observations de Saccharomycose spontanée dont nous aurons à parler tout à l'heure, mais ne portent à notre avis aucune preuve en faveur de l'hypothèse parasitaire des tumeurs. Ce que M. SAN FELICE appelle en effet des processus néopla-

siques ne ressemble en rien à ce que nous sommes accoutumés à considérer comme des néoplasmes, c'est-à-dire comme des productions tissulaires résultant de la prolifération continue et anormale d'une ou plusieurs sortes d'éléments cellulaires normaux de l'organisme. Dans les figures qu'il donne de ses préparations fort bien exécutées d'ailleurs, ce qui domine en réalité, c'est la Levûre ; le tissu qui l'entoure n'est certes pas resté inerte pas plus qu'il ne demeure indifférent en présence des Bactéries pathogènes de diverse nature, mais son ordonnancement est demeuré normal et l'on n'y constate rien de comparable à la désorientation que l'on voit dans le carcinome, l'épithéliome ou même le simple papillome.

Chez les animaux atteints de farcin, Claudio Fermi et Aruch (1895) décrivent une espèce de Levûre et parviennent à la cultiver sur pomme de terre. Les exemples ne manquent d'ailleurs pas de maladies occasionnées aux animaux par ces organismes en dehors des affections cancéreuses et il ne peut y avoir, dans ce cas-là, aucun doute ni sur la réalité de leur présence ni sur leur rôle étiologique.

Chez l'homme, la présence des Levûres est également indéniable. Achalme et Troisier les signalent dans une affection de la gorge analogue au muguet. Busse (1894-1895) a rencontré dans un abcès du tibia (« Sarcome ramolli ? » dit l'auteur) une Levûre qu'il a pu cultiver, isoler et inoculer avec succès dans la moelle du tibia d'un Lapin et d'un Chien. Cette Levûre se rapporte tout à fait, d'après lui, aux figures et aux descriptions de Wickham et de Darier que ces auteurs avaient interprétées comme des Sporozoaires !

Les résultats obtenus par Busse n'apportent aucun argument en faveur de la théorie parasitaire du cancer. En dépit du diagnostic « Sarcome ramolli » appliqué avec un point d'interrogation par l'auteur lui-même, il nous semble plus probable, d'après ses descriptions, d'après les lésions d'inoculations obtenues par lui, qu'il s'est trouvé en présence d'une simple Saccharomycose analogue à celle que nous verrons si bien étudiée par M. Curtis. Et de fait, dans son second travail (1896), il arrive à des conclusions à peu près analogues à celles de Curtis. Mais le mot de Sarcome avait déjà trouvé un écho et nous verrons

bientôt disparaître dans les relations des auteurs qui suivront le point de doute dont l'auteur lui-même avait cru devoir accompagner son diagnostic.

Il faudrait citer également ici les parasites du cancer de M. Roncali (1895) puisqu'il en fait des Blastomycètes, mais il m'est impossible d'accepter cette manière de voir et de séparer les formes décrites par cet auteur de celles pseudo-coccidiennes de Thomas et Nils-Sjöbring. J'aurai alors à répondre à l'argument de M. Roncali, qui affirme que toutes les altérations figurées par moi n'ont rien de commun avec les pseudo-coccidies du cancer.

Dans une intéressante série de travaux, M. Curtis (1895-96) a, d'autre part, fait connaître un cas très curieux de Saccharomycose développée chez l'homme et ayant entraîné la mort. Les observations de cet auteur, faites avec beaucoup de précision par des coupes, des cultures, des inoculations suivies d'infection chez les animaux, démontrent, à n'en plus douter, la réalité de l'étiologie saccharomycosique de son affection. Toutefois la même objection, en ce qui concerne la portée de cette observation pour l'explication de la véritable étiologie des cancers que nous avions adressée aux travaux de M. San Felice, s'applique à ceux de M. Curtis. Ni dans un cas ni dans l'autre, il ne s'agit de véritables néoplasmes, mais bien plutôt d'affections nécrobiotiques et inflammatoires provenant de la pullulation dans les tissus d'un grand nombre de cellules de Levûre. Je me hâte d'ajouter d'ailleurs que l'auteur de ce travail n'a nullement forcé ses conclusions dans le sens parasitaire. Il ajoute même, dans une note annexée à son second travail, que le mot de néoplasme est employé par lui à défaut d'autre et qu'il n'implique nullement une parenté de cette affection avec les tumeurs proprement dites.

Je reviendrai plus longuement sur la Saccharomycose de Curtis, parce qu'elle offre des faits précis, bien étudiés et sur lesquels la discussion peut efficacement s'établir.

Après l'observation de Curtis, nous devons relater celles de M. Gilchrist (1896), qui cite un cas de dermatite développée chez l'homme et dans lequel il rencontra de nombreux corps arrondis plus petits que les cellules épithéliales, siégeant soit entre les cellules, soit dans le tissu conjonctif, soit encore dans

des cellules géantes, le plus souvent cependant dans le pus d'abcès miliaires. Les dessins de cet auteur semblent se rapporter en effet assez à des cellules de Levûre en voie de bourgeonnement; il n'a effectué ni culture ni inoculation. Nous nous trouvons donc en présence d'un fait incomplètement étudié de Saccharomycose humaine, sans connexion avec l'étiologie des tumeurs, et ne le citons que pour le rapprocher de la Saccharomycose de Curtis qui me semblejusqu'ici la seule indiscutable.

Que dirai-je maintenant des auteurs qui, à la suite des publications de San Felice et de Roncali, décrivent et représentent sous le nom de Blactomycètes tout ce que l'on avait décrit avant eux sous celui de Coccidies? Est-il réellement utile de rééditer ici tous les arguments que j'aurai à invoquer pour démontrer la véritable nature de ces formations. Je ne le pense point. L'essentiel est de procéder à l'identification de ces pseudo-levûres avec les altérations cellulaires pseudo-coccidiennes. Je le ferai plus utilement dans les chapitres suivants, qui sont consacrés à l'étude de ces dernières.

CHAPITRE XXII

Étiologie parasitaire. — Sporozoaires (1).

Coup d'œil d'ensemble sur la théorie pseudo-coccidienne. — Nécessité de grouper entre elles les pseudo-coccidies suivant leurs affinités morphologiques. — L'observation de Neisser sur le pseudo-parasite de l'Acné varioliforme est le point de départ de cette théorie. — Caractères principaux des véritables Sporozoaires.

Depuis quelques années, sous l'influence de travaux toujours croissants, l'on tend à considérer les tumeurs comme résultant d'une action parasitaire due à des organismes de l'ordre des Sporozoaires.

Presque dès la naissance de cette théorie (1891), et poussé dans cette voie par les bienveillants conseils de mon excellent maître, M. le professeur Le Dentu, je me suis attaché à l'étude des faits sur lesquels elle se basait et n'ai pas tardé à acquérir la conviction que les corps découverts dans les tumeurs cancéreuses et décrits sous l'étiquette de Coccidies ou de Sporozoaires n'étaient nullement des organismes parasites, ne possédaient avec les véritables Protozoaires, auxquels on veut les assimiler, que des ressemblances lointaines, de vagues analogies de forme, et qu'il était absolument impossible de leur assigner un

(1) Cette partie de l'étiologie parasitaire a paru dans les *Annales de Micrographie* de 1894 avec les cinq premières planches du présent volume sous le titre « *Discussion de l'origine coccidienne du cancer* ». Depuis sa publication, nombre de travaux ont été publiés sur le même sujet et j'ai dû les faire rentrer dans le cadre de mon article primitif en le remaniant un peu. De plus, la théorie *Saccharomycétique* a également fait son apparition. J'ai exprimé dans le chapitre précédent les doutes qu'elle inspirait ; j'ai constaté que ses défenseurs avaient en vue les mêmes formations que ceux qui évoquaient la présence des Coccidies dans les tumeurs. On trouvera donc dans le cours de la discussion la mention des auteurs qui ont changé le nom des parasites et les ont transportés du groupe des Protozoaires dans celui des Protophytes.

seul caractère qui permît d'en faire des êtres unicellulaires indépendants.

Par contre, au fur et à mesure que je poussais mes investigations sur ce terrain, je découvrais entre les cellules constitutrices des tumeurs et les corps problématiques qu'elles contenaient des rapports morphologiques si étroits, qu'il devenait impossible de douter que les prétendus parasites ne fussent identiques aux formes de dégénérescence cellulaire dont certaines avaient été décrites depuis fort longtemps et se trouvaient, sous l'empire des idées nouvelles, subitement élevées à la dignité d'organismes indépendants.

Aujourd'hui la question semble avoir été étudiée par un assez grand nombre d'observateurs et au moyen de matériaux assez multiples pour qu'il ne soit pas téméraire d'en tenter la discussion raisonnée. De plus, six années de travail m'ont permis de réunir une quantité suffisante d'observations pour vérifier tous les faits avancés par les partisans du parasitisme et me permettre, non point d'opposer à leurs dires de vagues négations, mais bien de prendre *une à une* chacune des formes soi-disant parasitaires, de l'examiner d'abord au point de vue de ses caractères protozoologiques et d'en montrer la descendance directe aux dépens des cellules néoplasiques, dont elle est censée provoquer la multiplication anormale. Je crois que, si je réussis à tracer ici un tableau aussi complet, aussi exact que celui dont les lignes se sont peu à peu précisées dans ma pensée, j'arriverai facilement à démontrer le peu de fondement de la théorie coccidienne du cancer.

La forme chronologique adoptée par tous ceux qui ont fait l'historique de cette intéressante question se prête mal au but que nous voulons atteindre. Si, en effet, il ne s'agissait dans les cancers que d'une ou plusieurs séries de formes morphologiquement voisines, l'histoire de leur découverte constituerait, en somme, un tableau fidèle des progrès acquis dans la connaissance de leurs caractères, de leur développement, de leur biologie en un mot. Il n'en est malheureusement pas ainsi. Chaque observateur, en trouvant ce qu'il croit être la vraie coccidie, refuse à peu près tout crédit aux assertions de ses prédécesseurs et considère les corps qu'ils ont décrits comme

n'appartenant en rien au groupe des parasites. L'énumération et l'analyse de travaux faits sous l'empire de telles idées, en suivant leur ordre chronologique, nous donneraient un inextricable enchevêtrement de globes épidermiques, de globes muqueux, de cellules en dégénérescence muqueuse et de cellules en voie de division normale ou anormale, dans lequel nous aurions beaucoup de mal à nous reconnaître au cours de notre discussion.

J'ai donc pensé qu'il valait mieux, tout en respectant autant que possible l'ordre chronologique, classer du premier coup les pseudo-coccidies en un certain nombre de groupes selon leurs affinités morphologiques, puis discuter ensuite les caractères de chaque groupe considéré isolément.

Pour établir notre classification des pseudo-coccidies, il suffirait, à la rigueur, de les ranger selon le mode de dégénérescence auquel elles appartiennent; mais cela constituerait une pétition de principe, et ce serait supposer démontrée la vérité que nous voulons établir, à savoir que ces corps sont des cellules dégénérées. Mieux vaut donc prendre comme type un certain nombre de formes et réunir autour d'elles les formes qui s'y rapportent. C'est là chose relativement facile.

Le point de départ de la théorie coccidienne a été l'observation de NEISSER sur (1888) l'acné varioliforme. Cet auteur croyait voir, dans les globes cornés qui remplissent les boutons particuliers à cette affection, de véritables coccidies. Pour lui, chaque globe corné est un organisme parasite arrivé à son complet développement. N'ayant pu cependant observer directement le stade sporifère caractéristique de tous les Sporozoaires, il le compléta simplement en représentant dans ses figures VII, *a, b, c, d*, les phases que l'on *devrait* trouver dans l'acné varioliforme et qu'il emprunte à un vrai Sporozoaire, l'*Urospora Sænuridis*. Je signale à dessein ce petit détail de la planche de NEISSER, parce qu'un examen superficiel de celle-ci pourrait aisément convaincre le zoologiste le plus méticuleux qu'il a affaire à un véritable Sporozoaire, pour peu qu'il s'imaginât que toutes ses figures se rapportent au parasite de l'acné varioliforme.

Nous ne discuterons d'ailleurs pas davantage le travail de NEISSER, qui n'entre pas dans le cadre de la question. Il devait

être signalé ici, et je me bornerai à dire que les préparations que j'ai pu faire de boutons d'acné varioliforme, grâce à l'obligeance de M. le professeur Straus, de MM. Thibierge et Beddal, m'ont convaincu du peu de solidité de l'hypothèse de Neisser.

Comme type du premier groupe des pseudo-coccidies, je prendrai la forme décrite par Darier dans sa *Psorospermose folliculaire végétante*. Bien que cette affection ne soit pas, à proprement parler, une affection néoplasique, nous pouvons nous y arrêter, car Darier et après lui Wickham ont retrouvé des types pseudo-coccidiens identiques dans un véritable cancer de la peau du sein auquel ils appliquent le nom de maladie de Paget ou du mamelon. Pour ne préjuger en rien de la nature de ces corps, je les grouperai sous le terme commun de *pseudo-coccidies* du type de Darier.

Presque concurremment au travail de Darier paraissait une note d'Albarran (1889) annonçant la découverte dans deux tumeurs du maxillaire de cellules nues ou encapsulées, qu'il considère comme des Psorospermies. Plus tard, dans un travail plus étendu (1892), le même auteur complète ses descriptions par des figures. Nous pouvons ainsi nous assurer que ces formes n'ont rien de commun avec celles de Darier et doivent former un groupe à part, peu nombreux d'ailleurs, sous le nom de *pseudo-coccidies* du type d'Albarran.

Le troisième groupe, enfin, le plus nombreux, celui qui a donné lieu au plus grand nombre de travaux, a eu comme initiateurs Thoma (1889) d'abord, puis Nils-Sjöbring (1889). Le premier auteur a donné de ces formes une description très écourtée, le second les a figurées et décrites d'une façon assez complète pour en bien apprécier les caractères et permettre d'en reconnaître la vraie nature ; je donnerai donc à ce troisième groupe le nom de *pseudo-coccidies* du type de Thoma et de Nils-Sjobring.

Absolument distinct des trois premiers, nous trouvons un quatrième type correspondant aux corps fuchsinés de Russell (1890), auquel nous donnerons le nom de cet auteur : *pseudo-coccidies* du type de Russell. A vrai dire, ces dernières formations pourraient aussi facilement être considérées comme des *Saccharomyces* et M. Roncali les revendique comme telles :

ce que je lui accorde bien volontiers étant donnés leurs caractères plutôt vagues.

Il nous resterait, en dernier lieu, à créer un groupe de *pseudo-coccidies* du type de PFEIFFER ; mais l'auteur décrit comme des coccidies tant de choses diverses, voire même des îlots entiers de cellules de carcinome, que nous ne pouvons lui donner ici une place particulière. Nous examinerons au cours de la discussion quel crédit l'on peut accorder à sa manière d'envisager le groupe des Sporozoaires.

La discussion de faits si nombreux et si peu en harmonie les uns avec les autres serait à peu près impossible à suivre pour celui qui n'aurait pas sous les yeux une reproduction fidèle des figures les plus typiques servant, en quelque sorte, de pièces à conviction. Il importe, en effet, avant tout, que l'on soit bien convaincu que notre critique de l'interprétation donnée à une forme par tel ou tel auteur porte réellement sur cette forme et non sur une autre à côté. Et seule la reproduction des figures les plus caractéristiques prises dans les mémoires originaux des auteurs eux-mêmes pouvait permettre, en abrégeant beaucoup les descriptions, d'entraîner cette conviction. Je me suis donc résolu à employer ce moyen ; il eût été naturellement impossible de faire reproduire toutes les figures se rapportant à chaque type de pseudo-coccidie ; mais je me suis efforcé d'en donner un nombre assez grand pour permettre au lecteur d'identifier les pseudo-coccidies des auteurs avec les figures d'altérations cellulaires représentées dans mes planches et pour éviter aussi tout malentendu (1).

Je pourrai de la sorte prendre chacun des groupes que je viens d'indiquer sommairement, en donner l'historique et en établir les caractères, signaler les auteurs qui en ont contre-

---

(1) Malgré cette précaution, M. RONCALI (1895) nie toute relation entre les figures de parasites, données par les divers auteurs, et celles d'altération cellulaire dont on trouvera la reproduction dans les planches qui accompagnent ce volume. En comparant cependant ses propres figures et les miennes, je me vois contraint de dire qu'en dépit du changement d'état civil (Blastomycètes) imposé par M. RONCALI à ses parasites, nos figures représentent non seulement les mêmes formes, mais que celles de M. RONCALI ne sont — ainsi qu'il le reconnaît d'ailleurs lui-même — autre chose que les corps décrits par THOMA et par NILS-SJÖBRING, sous l'étiquette Coccidies.

dit la nature coccidienne et donner enfin les raisons pour lesquelles je les considère comme absolument étrangers au domaine de la parasitologie.

Mais, pour discuter sur le caractère des formes que l'on considère comme des Sporozoaires, il faut cependant posséder quelques notions sur l'organisation de ces êtres. Comme ce travail ne s'adresse pas seulement à ceux qui en constatent si aisément la présence dans les tumeurs et doivent, par conséquent, posséder une connaissance approfondie des types de cet ordre *zoologiquement* reconnus ; comme il s'adresse aussi à ceux qu'intéresse la question à un point de vue purement critique, je crois qu'il ne sera pas inutile, pour ces derniers tout au moins, de donner ici un tableau aussi résumé que possible de l'organisation des Sporozoaires. Dans ce tableau, nous tâcherons de faire ressortir quels sont les traits principaux auxquels un organisme doit d'être rangé dans la catégorie ci-dessus désignée, mais nous nous garderons bien d'essayer d'en esquisser même une ébauche générique ou spécifique, et voici pourquoi : en supposant qu'après avoir décrit toutes les formes connues de Sporozoaires j'arrive à démontrer que les inclusions cancéreuses n'ont aucun des caractères propres à ces êtres, l'on pourrait toujours m'objecter que la science n'a pas dit son dernier mot sur les organismes parasites, que, par conséquent, si ceux du cancer ne présentent pas tous les traits particuliers des Sporozoaires, cela tient tout bonnement à ce fait qu'il s'agit d'une nouvelle classe d'êtres encore mal définis.

Mais si, au contraire, j'arrive à démontrer, comme j'en ai l'espérance, que les inclusions pseudo-coccidiennes se rattachent par des transitions insensibles et graduelles à la cellule épithéliale néoplasique, d'où elles dérivent par altération ; si, d'autre part, je prouve que cette altération offre parfois des ressemblances morphologiques grossières avec certaines figures fournies par de véritables Coccidies ; si, enfin, je puis identifier par des transitions ménagées ces figures dites coccidiennes à des altérations manifestement cellulaires, l'objection que je prévoyais plus haut n'a plus sa raison d'être, attendu que l'interprétation des faits ainsi présentée équivaut, si on en admet la justesse, à la négation même de ceux sur lesquels les partisans

du parasitisme étayent leur théorie. C'est la marche que je me propose de suivre dans la discussion de cette intéressante question. Je n'ai donc à rappeler ici des caractères des Sporozoaires que juste ceux qui nous seront nécessaires pour établir la comparaison entre les formes véritablement coccidiennes et les altérations qui s'en rapprochent morphologiquement (1).

CARACTÈRES DES SPOROZOAIRES

Les Sporozoaires sont des organismes unicellulaires qui vivent en parasites dans les tissus ou dans les liquides de l'économie animale. Ils présentent toujours, d'une façon permanente ou temporaire, la forme de masses plasmiques nues, amœboïdes, nucléées, quelquefois munies de flagella, susceptibles soit de s'entourer d'une membrane flexible et parfois contractile, soit de sécréter une membrane kystique. Ils se multiplient, par segmentation totale ou partielle de leur masse, en un nombre variable de spores nucléées.

On a divisé le groupe des Sporozoaires en cinq familles : Grégarinides, Coccidies ou Psorospermies oviformes, Myxosporidies, Sarcosporidies, Microsporidies (2). Il conviendrait aujourd'hui d'y ajouter une sixième famille, celle des Hématozoaires, découverts par Laveran dans le sang des paludiques et constatés par Danilewsky, Labbé et d'autres auteurs dans les globules sanguins d'un grand nombre de vertébrés.

Toutes les familles de Sporozoaires ne sont pas également bien connues en ce qui a trait à leur cycle évolutif, et certaines phases de celui-ci échappent encore à l'observation pour quelques-unes d'entre elles. Ainsi, l'on sait, grâce aux travaux de Ed. van Beneden, que la Grégarine géante du Homard, type de la première famille, présente un stade libre vermiforme, un

(1) Consulter pour l'étude générale du groupe : Balbiani, *Leçons sur les Sporozoaires faites au Collège de France;* et Bütschli, *Protozoa*, t. I, *Bronn's Klassen und Ordnungen.*

(2) Il résulte des recherches du regretté naturaliste P. Thélohan (1895) que les Microsporidies sont pourvues d'une capsule polaire à filaments et doivent, par conséquent, être rangées dans le groupe des Myxosporidies. Thélohan en a fait, avec d'autres formes trouvées chez divers animaux, la famille des Glugéidées, et le type de la Microsporidie — le corpuscule de la pébrine — rentre dans son genre nouveau *Glugea.*

stade kystique, un stade sporulaire, et enfin un stade embryonnaire amœbiforme qui complète le cycle en ramenant les jeunes individus à l'état d'organismes adultes. Les grégarinides ont été observées jusqu'ici chez les invertébrés seulement, et en particulier chez les arthropodes, où ils sont excessivement communs.

Le type le plus connu de la deuxième famille des Sporozoaires, la Coccidie oviforme du lapin, laisse assez facilement observer son stade adulte (organisme nu dans une cellule de revêtement des canalicules biliaires), ses stades kystique et sporulaire; mais le stade embryonnaire, c'est-à-dire la transformation des spores en corps amœboïdes, ne semble point, en dépit des observations de R. Pfeiffer, avoir été suffisamment étudié. Il n'en est pas de même d'une forme voisine, parasite de la souris, l'*Eimeria falciformis,* dont on a pu établir complètement le cycle évolutif. C'est à cette famille qu'appartient le *Karyophagus salamandræ*, découvert par Steinhaus dans les cellules intestinales de la Salamandre et qui, avec la Coccidie du lapin, a servi si souvent de point de comparaison aux partisans des pseudo-coccidies.

Les coccidies ont pour hôtes un grand nombre de vertébrés et d'invertébrés.

Les Myxosporidies sont connues sous les formes adulte (masse plasmique amœboïde libre) et sporulaire, mais aucune observation n'a encore permis de déterminer le sort ultérieur de leurs spores et de fermer le cycle de leur évolution. On les rencontre surtout chez les Poissons.

Les Sarcosporidies, qui se présentent dans les muscles d'un grand nombre de vertébrés sous forme de masses plasmiques allongées, sont également assez mal connues. Un caractère néanmoins permet de les rattacher aux Sporozoaires : c'est la présence dans leur masse d'éléments falciformes nucléés, de dimensions égales entre elles; c'est aussi l'observation de Hessling qui a suivi, imparfaitement il est vrai, le développement de ces spores dans des masses plasmiques jeunes du cœur du bœuf, du mouton et du chevreuil.

Les Microsporidies, dont une forme a été fort soigneusement étudiée par M. Balbiani chez le ver à soie (*Glugea Thél.*), présen-

tent une forme adulte intracellulaire, une forme sporifère également intracellulaire, et enfin une forme sporulaire libre dans l'intestin. M. BALBIANI a pu, en faisant ingérer des spores à des vers jeunes et sains, retrouver quelques jours après, dans leurs cellules intestinales, des formes adultes, puis des formes sporifères. Les Microsporidies se rencontrent principalement chez les insectes.

Enfin, l'on connaît aussi aujourd'hui les phases de la reproduction des Hématozoaires, dont tout le développement s'accomplit soit dans les globules, soit dans le plasma sanguin des vertébrés.

Un caractère essentiel, commun, il est vrai, à tous les êtres organisés, frappe tout d'abord celui qui étudie ces parasites. C'est la constance de leur forme pour une même espèce. Le parasite n'est qu'une cellule souvent incluse dans une cellule de son hôte, et cependant il conserve toujours et quand même son individualité. Ses dimensions, pour si variables qu'elles soient, oscillent dans des limites fixes; son facies est toujours le même; le nombre de spores auxquelles il donne naissance est si constant que l'on y trouve un des meilleurs caractères taxinomiques de ces êtres. En un mot, quand on se trouve en présence d'un véritable organisme parasite, l'on éprouve l'impression d'un être individualisé, peut-être difficile à voir et à étudier, mais nettement différencié des tissus environnants. Nous verrons qu'il n'en est pas tout à fait de même des pseudo-coccidies.

Deux stades surtout de la vie des Sporozoaires ont été retrouvés dans les parasites du cancer et ont servi de base pour établir la théorie parasitaire de cette affection. Nous voulons parler du stade kystique et du stade sporifère. Leur constatation semblait être la victorieuse démonstration de l'existence des parasites et, de fait, ce serait vraiment se montrer exigeant que d'en demander davantage, alors que pour beaucoup de véritables espèces parasites l'on se contente de ces caractères pour leur assigner, en attendant leur étude plus approfondie, une place dans la classification. Mais l'essentiel est de savoir si les formes trouvées dans le cancer, et décrites comme représentant l'un de ces deux stades, ont été convenablement interprétées, et l'on

peut dire que ce point constitue le fond même de la question et que de sa solution dépendra le sort de l'hypothèse parasitaire telle qu'elle est actuellement établie. Par conséquent, c'est sur l'examen de ces deux stades de la vie des sporozoaires que devra principalement se concentrer notre attention.

Bien que la sporulation puisse, chez beaucoup d'espèces, s'effectuer dans les masses plasmiques nues, il arrive le plus souvent, chez les espèces surtout où ces masses deviennent libres dans une cavité du corps, qu'elles s'entourent d'un kyste, sorte de membrane d'enveloppe assez épaisse pour présenter en coupe optique un double contour. La nature chimique de cette membrane a été bien étudiée chez la coccidie du lapin par M. Malassez (1891), qui a constaté sa grande résistance aux réactifs dissolvants. Ainsi la potasse à 40 degrés, même après une action prolongée, ne la dissout pas. Il en est de même de l'acide acétique pur. Il jouit de propriétés dialytiques qui lui permettent de s'opposer au passage de certaines substances et d'en laisser pénétrer d'autres dans la cavité qu'elle limite. Ainsi le picro-carmin est dissocié par les kystes de la psorospermie du lapin, qui se colorent en jaune pur par l'acide picrique et ne laissent point passer le carmin. J'ajouterai que, d'après mes propres observations, l'acide sulfurique à froid ne dissout pas la membrane.

Toutes ces propriétés, que j'ai reconnues d'ailleurs d'une façon identique aux kystes de conservation des Infusoires ciliés, permettent de conclure à la nature chitineuse de la membrane du kyste de la Coccidie du lapin. Malheureusement les observations sur les propriétés chimiques des membranes kystiques des autres espèces de sporozoaires sont bien peu nombreuses, et la plupart des auteurs que j'ai consultés sur ce point se bornent généralement à constater leur grande résistance à l'action dissolvante des réactifs. Le fait n'en sera pas moins intéressant à rappeler lorsque nous étudierons les parois de certaines cellules néoplasiques décrites comme des coccidies enkystées.

La sporulation chez les Sporozoaires s'effectue sous des formes excessivement variables, mais toujours constantes pour une même espèce. Tantôt la masse plasmique donne naissance, par bourgeonnement de son noyau, à un grand nombre de

spores nucléées; tantôt elle se divise directement en 2, 4, 8, etc., masses plasmiques secondaires dans lesquelles se formeront les spores. Tantôt, enfin, ces dernières naissent d'un bourgeonnement périphérique de la masse plasmique qui finit par constituer une masse de reliquat au centre du kyste. Mais j'insiste sur ce fait que chacun de ces modes de sporulation est constant et spécifique.

Remarquons également que toute spore possède un noyau, qu'elle prend une forme définie également spécifique, soit arrondie, soit en fuseau, soit en croissant, et constitue un organisme individualisé, une cellule avec son protoplasma, son noyau et sa membrane.

J'insisterais, je le répète, beaucoup plus longuement sur tous ces caractères si je me voyais contraint, pour mon argumentation, de démontrer que les pseudo-coccidies du cancer ne possèdent les traits distinctifs ni des Grégarines, ni des Coccidies, ni des Myxosporidies, etc., et de procéder ainsi à leur élimination du groupe des Sporozoaires par la démonstration de leurs caractères négatifs. Mais l'on a vu plus haut quelle prise laisserait à la critique cette manière de raisonner qui supposerait définitivement connu et fermé à toute nouvelle acquisition le groupe des Sporozoaires.

Aucune des espèces de Sporozoaires connues, rencontrées soit chez les vertébrés, soit chez les invertébrés, ne donne lieu à la production de néoplasmes. C'est là un fait d'une grande valeur pour la connaissance biologique de ces organismes, et qui ne saurait trop être rappelé, lorsqu'on étudie leur rôle dans l'étiologie des tumeurs. Mes recherches bibliographiques sur ce point, effectuées avec le plus grand soin, ne m'ont pas permis de trouver un seul cas de tumeur produite par des Sporozoaires. Certes, quand les parasites se développent dans les cellules d'un revêtement épithélial, ils ne sont pas sans provoquer certains phénomènes d'irritation, sans déterminer une lésion de ces éléments, mais, lorsque leur nombre augmente de façon à gêner les fonctions de l'organe qu'ils infestent, ils déterminent dans celui-ci des processus nécrobiotiques et non des néoplasies. Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur ce sujet.

Pour terminer ce qui a trait aux vrais Sporozoaires, il me

reste à relater deux observations isolées constatant chez l'homme la présence d'espèces appartenant à ce groupe (1). Ce sont les cas de GUBLER et de KUNSTLER et PITRES.

GUBLER a trouvé dans le foie d'un homme des masses caséeuses pleines de corpuscules qu'il prit pour des œufs d'Helminthes et que, d'après ses descriptions, l'on est d'accord aujourd'hui à considérer comme des Coccidies. La lésion provoquée par la présence de ces parasites et décrite par GUBLER est à peu près identique à celle que l'on constate chez le lapin.

KUNSTLER et PITRES, dans des circonstances tout à fait différentes, puisqu'il s'agissait du liquide extrait d'une cavité pleurétique, ont trouvé dans ce liquide un grand nombre de Coccidies morphologiquement voisines de l'*Eimeria falciformis* de la souris. Ils les ont figurées et décrites de façon à ne laisser aucun doute sur leur véritable nature.

Ces deux observations prouvent, d'une part, que l'homme n'échappe pas plus que les animaux aux infections coccidiennes, tout en y étant cependant moins sujet. Elles montrent, d'autre part, que la présence des Coccidies, là comme ailleurs, ne détermine point de formation de tissus néoplasiques, mais bien au contraire une nécrose particulière des tissus qu'elles ont envahis.

Il reste, il est vrai, aux défenseurs de l'hypothèse parasitaire la ressource de répondre que, si l'on n'a pas constaté de tumeurs produites par les espèces connues de Sporozoaires, ce n'est point une raison pour qu'il n'existe pas dans ce groupe des espèces, des genres, des familles entières encore ignorés et susceptibles de déterminer l'hyperplasie des tissus qu'ils infestent, et que ce sont justement ces organismes nouveaux dont ils veulent parler dans leurs descriptions. Passons donc en revue les formes dans lesquelles on veut voir des parasites et commençons par celles qui ont les premières éveillé l'attention des anatomo-pathologistes : les formes du type de DARIER.

(1) Depuis que l'attention a été attirée sur ces formes parasitaires, plusieurs observateurs en ont signalé la présence réelle chez l'homme au cours de diverses affections, mais *jamais dans les tissus d'un néoplasme*. BARABAN et SAINT-RÉMY (1894) signalent des Sarcosporidies dans les muscles laryngiens d'un malade, et GILCHRIST décrit des coccidies dans deux cas de dermatite.

CHAPITRE XXIII

Étiologie parasitaire. — Sporozoaires (*suite*).

Pseudo-coccidies du type de Darier. — Psorospermose folliculaire végétante. — Parasites de la maladie de Paget. — Parasites de Wickham, Vincent, Hache. *Rhopalocephalus carcinomatosus* de Korotneff. — Sa confirmation par Kurloff. — Auteurs contraires à l'interprétation parasitaire du type de Darier. — Discussion des formes de parasites de ce type.

PSEUDO-COCCIDIES DU TYPE DE DARIER

Le premier auteur qui ait signalé l'existence des Coccidies dans les néoplasies épithéliales est M. L. Pfeiffer (de Weimar). Dès 1888, dans un carcinome consécutif à une plaie de la jambe chez une jeune fille de 15 ans, il décrit des formes abondantes qu'il compare aux corpuscules de la pébrine. Plus tard, le même auteur décrit aussi des parasites dans les cellules de Malpighi de l'épithéliome. Si l'hypothèse de la théorie parasitaire du cancer venait un jour à se vérifier, M. L. Pfeiffer pourrait donc, à défaut d'autre titre, réclamer celui d'avoir attiré l'attention des anatomo-pathologistes sur cette importante question; mais je pense que l'on aurait en même temps beaucoup de peine à identifier les parasites de cet observateur avec ceux qui joueraient un rôle étiologique réel dans les néoplasies épithéliales. Aux yeux de M. Pfeiffer, tout est parasite dans le cancer et il suffit de jeter un coup d'œil sur ses planches pour s'en assurer. Si donc le respect de l'ordre chronologique me force à le mentionner ici en passant, je ne puis le ranger en tête de ceux qui, sur des observations sérieuses, interprétées peut-être dans un sens défectueux, mais en tous cas judicieusement conduites, ont été amenés à fonder la théorie parasitaire du cancer.

En 1889, M. J. Darier décrit une affection particulière de la

peau dans laquelle il découvre des corps ronds intra ou extra-cellulaires, sur le compte desquels il s'exprime ainsi : « Leurs caractères tranchés sans formes de transition avec les cellules normales, leur membrane épaisse et réfringente qui n'appartient à aucune cellule des vertébrés supérieurs, sauf aux cellules du cartilage, leur distribution en apparence fortuite au sein de la couche de Malpighi où on les trouve soit isolés, soit groupés à n'importe quelle hauteur, enfin et surtout leur siège *intracellulaire*, conduisent forcément à y voir des corps étrangers à l'organisme, des parasites en d'autres termes ». Se basant sur ces faits et aussi, dit-il, sur l'opinion de MM. Malassez et Balbiani, M. Darier considère ces corps comme des Psorospermies ou Coccidies bien caractérisées et il donne à la maladie qui semble en être la conséquence le nom de *psorospermose folliculaire végétante*. J'ai fait représenter ici (*fig.* 115) la figure 4 de la planche V du mémoire de M. Darier, où sont figurés en *ee* et en *f* quelques-uns de ses parasites.



Fig. 115.

Coccidies de la Psorospermose folliculaire végétante, d'après Darier (*Annales de Dermatologie, pl.* V, *fig.* 4). *ee*, Psorospermies enkystées ; *f*, groupe de quatre Psorospermies.

La maladie étudiée par Darier n'était pas, à proprement parler, un néoplasme, et cependant elle se rattache à ceux-ci par bien des points de son organisation que nous ne pouvons signaler dans le présent travail, fait en vue de la seule théorie parasitaire. Elle constitue en tous cas une affection des plus intéressantes, à laquelle le nom de l'auteur restera à juste titre attaché lorsque celui de psorospermose aura disparu de la nomenclature.

Dans la séance même où avait lieu la première communi-

cation de Darier, M. Malassez, à l'inspiration duquel ces recherches étaient dues, insiste sur la nature coccidienne des formes qui viennent d'être découvertes et ajoute « qu'il ne peut y avoir de doute possible soit sur la nature des corps cellulaires en question, soit sur leur rôle pathogénique : ce sont bien des psorospermies ; ce sont elles qui ont été cause de la maladie cutanée observée ».

Sous l'empire des mêmes idées, Darier, puis plus tard Wickham, retrouvent des Coccidies absolument identiques à celles de la psorospermose dans la maladie de Paget du

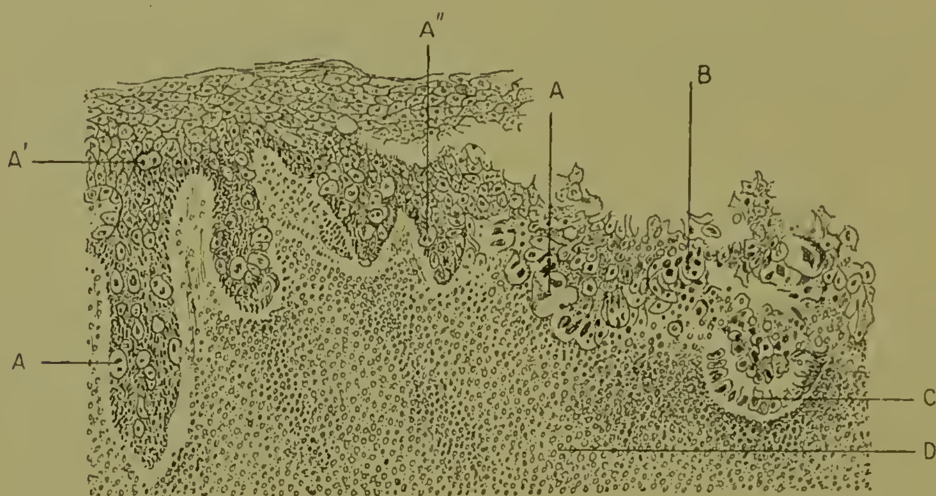


Fig. 116.

Coccidies de la maladie de Paget, d'après Wickham. Vue d'ensemble d'un fragment de peau au niveau d'un point au premier degré. A, A', A'', Psorospermies (*Thèse de* Wickham, *pl.* III, *fig.* 10).

mamelon. Ici nous entrons dans le cœur même du sujet, car cette affection, en dépit de son nom spécifique, est un véritable épithéliome pavimenteux lobulé, du type adulte, développé aux dépens de la peau du sein, et, si on lui donne un nom particulier, aucune raison ne s'oppose à ce qu'on en fasse autant pour toutes les tumeurs de même origine, mais siégeant autre part que sur le mamelon. Faisons seulement remarquer en passant que la description bien détaillée du cancer de la peau du sein avec tous les caractères de la maladie de Paget se trouvait déjà très exactement faite, par Lorain et Robin, en 1854, dans les *Comptes rendus* de la Société de Biologie (p. 155). Ce qui

frappe surtout DARIER et WICKHAM, c'est d'une part le siège intracellulaire des corps qu'ils décrivent, d'autre part l'enveloppe qui les entoure et la différence de structure de ces corps et des cellules malpighiennes qui les environnent. Les figures 2, 3 et 4, copiées d'après les planches de WICKHAM, ne laissent aucun doute sur les formes que ces auteurs ont en vue.

Après DARIER et WICKHAM, ou presque simultanément, on voit plusieurs auteurs signaler les mêmes corps dans différentes

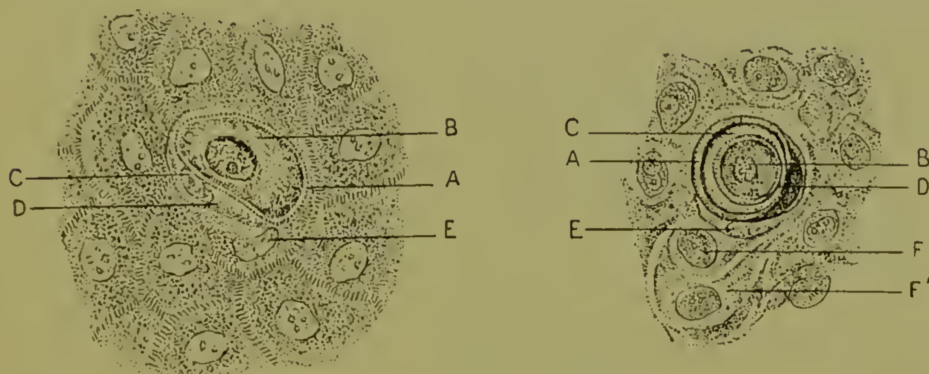


FIG. 117 et 118.

Coccidies de la maladie de Paget développée au scrotum (!), d'après WICKHAM (*Thèse*, *pl.* IV, *fig.* 4 et 6). FIG. 3 : A, double contour du kyste ; B, protoplasma parasitaire contenant une grosse masse nucléaire ; C, cellule contenante dont on ne peut suivre les limites que sur les trois quarts du pourtour du kyste (la limite cellulaire est dépourvue de filaments d'union) ; D, noyau de la cellule repoussée ; E, cellule du corps muqueux d'apparence saine, s'allongeant autour du kyste. — FIG. 4 : A, paroi du kyste très brillante ; B, protoplasma parasitaire rétracté laissant en C sous la paroi une zone claire ; DE, noyaux appartenant chacun à une cellule entourant en partie le kyste ; FF′, cellules tendant à s'imbriquer et à recouvrir le kyste.

tumeurs épithéliales du type malpighien. VINCENT, par exemple, décrit dans l'épithéliome pavimenteux lobulé de la langue, de la lèvre, du nez, de la main, etc., des corps identiques, ainsi que permettent de le reconnaître les figures 1, 2, 3, 10, 11 de sa planche. HACHE (1890) fait les mêmes constatations sur des cancers d'origine diverse ; mais, comme il n'a pas accompagné ses descriptions de figures explicatives, je ne suis pas sûr que certaines de ses formes n'appartiennent pas au type de THOMA.

De toutes ces observations nous voyons se dégager la notion suivante. Des cellules arrondies, isolées ou groupées, sont

découvertes dans une affection cutanée par DARIER ; il retrouve avec WICKHAM des formes identiques dans une autre affection cutanée, qui celle-là est un épithéliome malpighien. Et comme, entre ces corps isolés et les cellules centrales des globes épidermiques, la ressemblance est parfaite, VINCENT et HACHE, par une déduction toute logique, appliquent au contenu des globes épidermiques le nom de Coccidies.

Ce n'est pas tout. En 1893, KOROTNEFF, le dernier auteur, je crois, qui ait étayé l'hypothèse parasitaire sur le type des

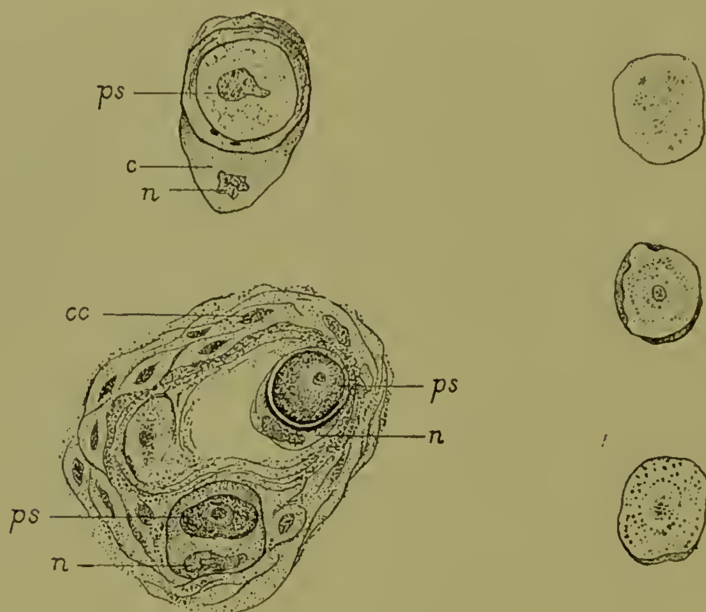


FIG. 119.

Coccidies parasites de divers épithéliomes pavimenteux, peau de la main, langue, etc., d'après VINCENT (*Annales de Micrographie, t.* III, *pl.* V, *fig.* 1-3, 10, 11).

pseudo-coccidies de DARIER, baptise son organisme du nom de *Rhopalocephalus carcinomatosus*. Il lui découvre un stade jeune amœboïde, un stade adulte, un stade d'enkystement, un stade sporifère, et enfin il voit les spores donner naissance à des amibes qui retournent à l'état adulte. C'est le cycle évolutif complet d'un Sporozoaire.

Je ne reproduirai pas ici les figures de cet auteur, car je ne pense point qu'aucun des partisans les plus résolus de l'idée parasitaire puisse le revendiquer pour un des leurs. Ce n'est plus l'interprétation que nous trouvons ici, c'est la confusion la

plus absolue. Les noyaux sont pris pour des corps cellulaires, les nucléoles pour des noyaux; la discussion d'un tel travail devrait porter d'abord sur certains points élémentaires de la constitution cellulaire qui se trouvent ici remis en question d'une façon inattendue. Nous ne le tenterons pas. Mais je me ferai cependant, pour être complet, un devoir de reprendre plus loin les formes de Korotneff, pour essayer de montrer à quelles réalités morphologiques elles correspondent. Comme complément au travail précédent, je mentionnerai enfin celui de Kurloff (1894), qui reprend l'histoire du *Rhopalocephalus* pourtant si bien décrit par Korotneff, et en donne de nouvelles figures dont l'examen ne peut que confirmer les appréciations ci-dessus.

Ici s'arrête l'énumération assez courte, comme on peut le voir, de la première catégorie de formes pseudo-coccidiennes. Je ne m'y suis pas beaucoup étendu, parce qu'en général, aujourd'hui, l'on tend à leur donner de nouveau une signification purement cellulaire et non parasitaire.

La nature parasitaire des corps décrits dans la maladie de Paget et dans les épithéliomes a été formellement contredite par Borrel (1890) d'abord, par moi-même (1891), par Thin (1891), par Duplay et Cazin (1891), Torok (1892); Pilliet (1891), en démontrant qu'il existait des corps analogues dans des organes normaux, dans le thymus et le gland du fœtus humain, et en prouvant l'origine cellulaire de ces corps, a confirmé l'opinion de ceux qui veulent voir dans les pseudo-coccidies du type de Darier des formes d'altérations cellulaires. Enfin, plus récemment, Petersen (1893), reprenant l'étude de la psorospermose folliculaire, a nettement démontré la filiation des pseudo-parasites avec les cellules épithéliales de la couche de Malpighi.

La réfutation de ces formes serait donc pour ainsi dire inutile si l'on ne trouvait encore des auteurs qui persistent à en faire des organismes parasites et auxquels force est bien de répondre (1). Je m'efforcerai de le faire aussi brièvement que possible, car aujourd'hui la discussion porte sur une tout autre

---

(1) J'ajouterai que, selon certains auteurs (San Felice, 1895-96), les *Saccharomyces* rencontrés par eux dans les tumeurs se rapportent absolument aux corps de Darier.

série de formes auxquelles il me tarde d'arriver, formes entrevues presque dès le début par beaucoup d'observateurs, confondues tout d'abord avec les premières, mais aujourd'hui nettement différenciées.

Résumons d'abord les caractères des pseudo-coccidies du type de Darier. Ce sont des corps arrondis ou ovalaires, tantôt contenus dans une cellule épithéliale, tantôt isolés dans les cellules de la couche de Malpighi ou de la couche cornée de la peau. On les trouve soit isolément, soit réunis par groupes de 2, 3, 4 et même davantage. Ils sont tantôt nus, tantôt entourés d'une membrane d'enveloppe à double contour. Leur contenu protoplasmique est d'aspect assez variable, granuleux ou homogène selon les auteurs. On y trouve un ou plusieurs corps colorables et ceux-ci font parfois défaut. Enfin, tantôt ils se trouvent répartis au milieu de cellules épithéliales normales, tantôt ils occupent le centre des productions connues depuis longtemps sous le nom de globes épidermiques.

Il nous reste à voir s'il n'existe pas des formes de transition entre la cellule épithéliale vraie et les plus typiques de ces pseudo-coccidies.

Le groupe des corps dont nous avons à discuter la nature et l'origine ne se rencontre, avons-nous vu, que dans les tumeurs épithéliales évoluant vers le type malpighien et dont, par conséquent, les éléments subissent à un moment donné la kératinisation. Ainsi que je l'ai établi dans deux notes parues précédemment, cette kératinisation, centrifuge pour les éléments de tissus épithéliaux normaux, devient centripète ou complètement irrégulière dans les néoplasmes qui reconnaissent pour origine le tissu épithélial. Il en résulte la rétention, au sein même de ce tissu, de cellules qui ont perdu les caractères propres aux cellules malpighiennes pour revêtir des formes particulières dues à la kératinisation d'une part, mais d'autre part aussi aux conditions anormales dans lesquelles s'est effectuée cette kératinisation.

Les caractères de la cellule épithéliale du type malpighien adulte sont suffisamment connus pour qu'il ne soit pas nécessaire de les exposer complètement ici. Je me bornerai à rappeler que ces éléments, d'abord peu différenciés au niveau de la

couche basilaire du revêtement épithélial, ne tardent pas à présenter la forme de cellules polygonales à protoplasma filamenteux, reliées entre elles par des prolongements émanant de ce protoplasma et passant d'une cellule dans ses voisines ; que peu à peu les cellules filamenteuses de la couche de Malpighi perdent leurs filaments, voient diminuer les propriétés chromatophiles de leur noyau, deviennent homogènes en présentant parfois des granulations qui peuvent manquer par places (éléidine) et finalement se transforment en lamelles cornées qui se juxtaposent étroitement, perdent toute individualité et tombent enfin par desquamation sèche (peau) ou humide (muqueuses) sous forme de résidus excrémentiels inutiles ou nuisibles à l'organisme.



Fig. 120.
Coupe verticale schématique de la peau normale montrant l'orientation de la division des cellules basilaires. 1, derme ; 2, basale ; 3, couche génératrice ; 4, stratum granulosum ; 5, stratum lucidum ; 6, couche cornée,



Fig. 121.
Coupe verticale schématique d'un épithéliome malpighien adulte : *g*, globes épidermiques ; *u*, point ulcéré.

Les deux figures ci-jointes (*fig.* 120 et 121), dans lesquelles j'ai représenté par des flèches la direction de la division cellulaire dans un épithélium normal et dans un épithéliome lobulé, permettent de se rendre compte

de la différence profonde qui existe entre les orientations cellulaires dans les deux cas et de comprendre le mécanisme par lequel se produit la kératinisation anormale dans l'épithéliome pavimenteux adulte, ainsi que j'ai eu l'occasion de l'exposer longuement dans le chapitre VI.

Or, prenons une tumeur de ce groupe et étudions les cellules qui entrent dans sa constitution. Nous y trouvons, d'une part, des cellules jeunes, en voie de multiplication, ou tout au moins en état de vie active, d'autre part des cellules à protoplasma filamenteux, rappelant tout à fait celles de la couche normale

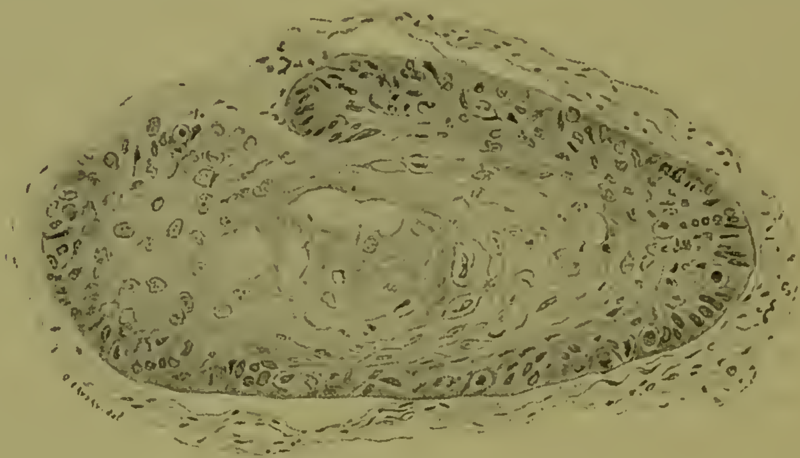


Fig. 122.

Globe épidermique entouré d'une couche de cellules en voie de prolifération et contenant des cellules kératinisées.

de Malpighi, et enfin des cellules plus âgées que ces dernières et qui représentent les termes ultimes de leur évolution. Ce sont ces cellules plus âgées qui, selon leur mode d'altération ou, pour mieux dire, de kératinisation, présentent les formes si variées que connaissent depuis longtemps les anatomo-pathologistes.

Lorsque la désorientation cellulaire s'effectue suivant des centres épars dans le tissu, lorsque la couche basilaire qui entoure un îlot épithélial évolue suivant une direction centrifuge (*fig.* 122), il en résulte que les cellules de cet îlot se trouvent bientôt comprimées et aplaties les unes contre les autres à la façon des écailles d'un oignon; mais il en résulte aussi que la ou les cellules centrales qui forment le centre de cet îlot, subissant de toutes parts une pression uniforme, ne peuvent s'aplatir

ni d'un côté ni de l'autre et subissent la kératinisation en conservant une forme plus ou moins arrondie ou lobulée (*pl.* I, *fig.* 11-14). De là, formation de globes épidermiques avec cellules centrales d'aspect et de constitution anormaux.

Cette forme de désorientation n'est pas la seule qui puisse se produire au sein des épithéliomes malpighiens adultes; il arrive souvent que la kératinisation frappe à la fois tout un groupe de cellules épithéliales (*fig.* 123), ou bien que chaque cellule, évoluant d'une façon indépendante de ses voisines,

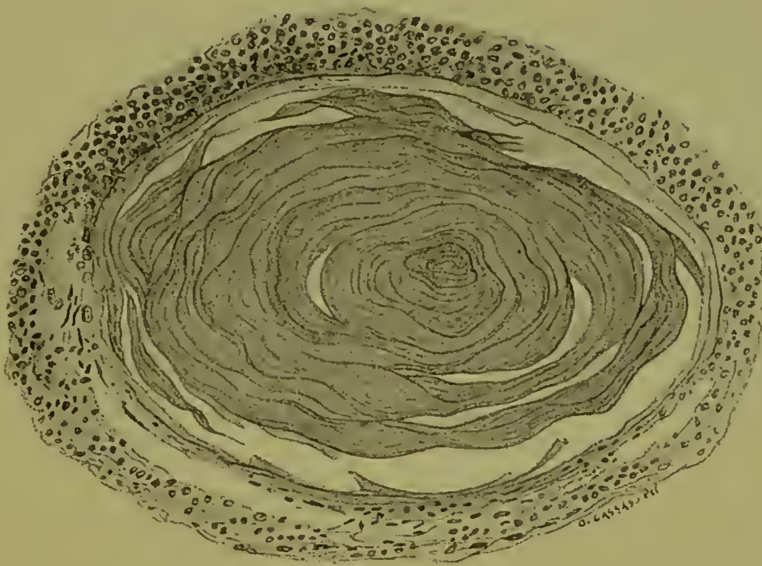


Fig. 123.

Globe épidermique dont toute la masse a subi la kératinisation.

arrive à son degré ultime d'altération sous forme de sphère épidermique isolée.

Bien mieux encore, nous venons de voir là quelques-unes des formes de la kératinisation s'effectuant d'une façon pour ainsi dire physiologique, si l'on n'envisage que les cellules qui en sont le théâtre, et morbide seulement par rapport au siège de ces cellules dans le tissu qui les contient. Il en est d'autres plus complètement anormales et dont l'interprétation présenterait plus de difficultés si l'on ne pouvait en suivre la genèse aux dépens des cellules malpighiennes. Je veux parler des cas où la kératinisation de la cellule s'effectue partiellement, où elle en frappe, par exemple, le pourtour sans en atteindre le proto-

plasma et le noyau ; ou bien encore de ces cas bizarres où toute une région d'un néoplasme voit ses éléments se fusionner en une masse plus ou moins homogène avec des noyaux à peu près intacts (*fig.* 127). Ces formes anormales varient à l'infini ; les cellules peuvent prendre la forme de raquettes cornées (*fig.* 125), elles peuvent ne plus offrir qu'un réseau dont les mailles sont constituées par la kératinisation de leurs parois (*pl.* II, *fig.* 36).

Toutes ces formes d'altération, qu'il n'est pas mauvais de rappeler ici pour mieux mettre en évidence le polymorphisme

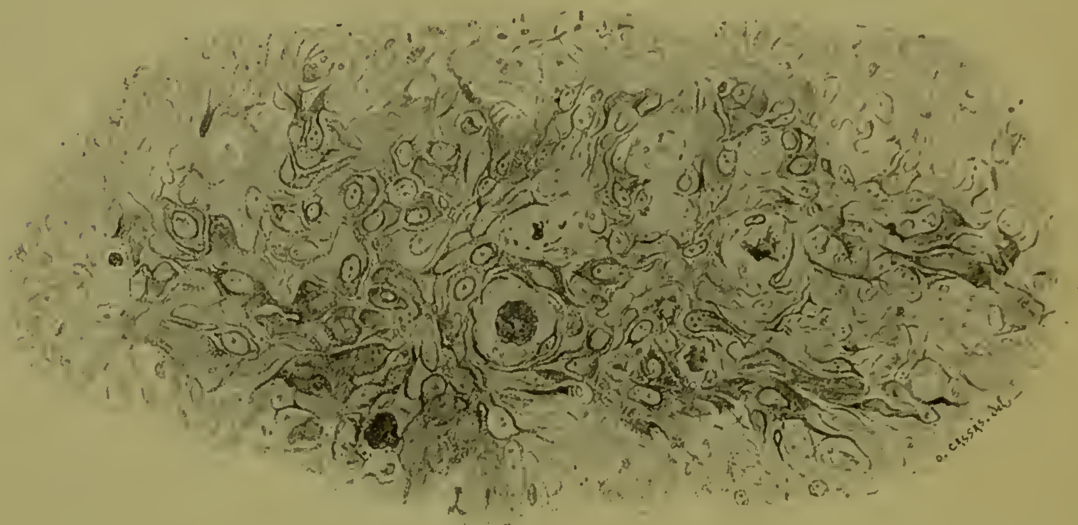


Fig. 124.
Ilot de cellules kératinisées provenant d'un Carcinome de la langue (préparation de G. Veillard).

de l'élément épithélial dans les néoplasmes, ne se prêtent pas, tant s'en faut, à une interprétation dans le sens parasitaire. Nous ne les signalons qu'en passant et ne voulons nous arrêter aujourd'hui qu'à celles qui ont quelque rapport avec les pseudo-coccidies de Darier.

La kératinisation peut frapper soit isolément, soit concurremment toutes les parties de la cellule épithéliale. Par conséquent, nous nous trouvons en présence : 1° de cellules à kératinisation totale ; 2° de cellules dont la couche périphérique seule a subi la kératinisation ; 3° de cellules dont le protoplasma seul s'est kératinisé ; 4° enfin, de cellules dont le noyau a subi seul ce genre de dégénérescence.

1° *Cellules kératinisées dans leur ensemble.* — C'est la forme physiologique de la dégénérescence, celle que l'on observe dans l'épithélium normal. Elle présente dans les tumeurs deux formes principales : la forme aplatie et concentrique, qui constitue les feuillets concentriques des globes épidermiques ; la forme globuleuse, qui occupe le centre de ces productions ou bien qui peut se produire sur un élément isolé. La nature des feuillets concentriques des globes épidermiques est reconnue de tous et ne donne pas matière à discussion ; il n'en est pas de même de la forme globulaire, qui a été parfois considérée comme coccidienne. Telles sont, par exemple, les figures 8 de la planche V de DARIER, 1, 2, 3, 5 de la planche V de VINCENT. Presque toutes les formes de ce dernier auteur, prises au centre des globes épidermiques, correspondent d'ailleurs à des phases plus ou moins avancées de kératinisation globuleuse totale. On trouve souvent dans un même globe épidermique des phases du processus permettant de voir facilement l'origine des globes cornés dont toute trace d'élément nucléaire a déjà disparu. J'ai figuré (*fig.* 12 et *pl.* I, *fig.* 1-8) les phases successives de cette évolution prises dans un papillome compliqué de la peau et (*pl.* II, *fig.* 32) une cellule en voie d'altération totale dans un épithéliome du maxillaire inférieur ; (*pl.* II, *fig.* 33, 34) des cellules complètement dégénérées prises dans un épithéliome de la langue.

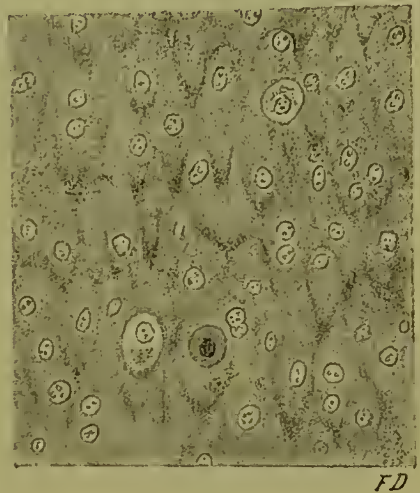


FIG. 125.

Cellules en raquette provenant d'un Épithéliome de la langue.

Cette forme de pseudo-coccidie logée dans un globe épidermique ne tarde pas d'ailleurs à être contestée, puisque, dès 1891, dans son bel ouvrage sur les tumeurs de la vessie, ALBARRAN, l'un des premiers partisans de l'hypothèse parasitaire, dit textuellement : « J'avoue franchement qu'on trouve au centre de ces globes de grandes cellules qui ressemblent aux psorospermies et qui paraissent être, d'après les travaux que je viens de citer, des formes de dégénérescence cellulaire »

(p. 175). Et un peu plus loin (p. 177) : « Dans la vessie, j'ai cru souvent voir des coccidies dans les tumeurs à globes épidermiques, mais une étude attentive m'a démontré, comme dans les préparations de la figure 29, qu'il s'agissait de fausses coccidies. » Cette appréciation, émanant d'un auteur qui ne peut être taxé de partialité, est précieuse à recueillir. Elle l'est d'autant plus que l'auteur donne à l'appui de son dire une figure de globe épidermique qu'il serait bien difficile de ne pas rapprocher de celles qu'a publiées VINCENT, par exemple. Je reviendrai plus loin en détail sur les travaux d'ALBARRAN à propos de la description de ses pseudo-coccidies; mais c'était ici le lieu de montrer, comme je le disais plus haut, que les partisans de l'étiologie parasitaire du cancer ne peuvent s'entendre sur les éléments auxquels ils assignent la qualité de sporozoaires.



FIG. 126.

Coupe verticale d'un espace interpapillaire d'un Papillome compliqué de la peau. 1, stroma; 2, couche basilaire; 3, coupe transversale d'un bourgeon divergent; 4, accumulation de cellules cornées polygonales; 5, cellules en voie d'exfoliation; 6, cellules résiduelles rejetées vers la surface.

Quelquefois le processus se complique d'une kératinisation périphérique, qui constitue autour de l'élément une sorte de membrane kystique (*pl.* II, *fig.* 30).

Souvent aussi (*pl.* II, *fig.* 35) la kératinisation totale frappe tout un îlot de cellules dont les parties prennent une constitu-

tion spéciale. Leurs filaments d'union deviennent plus fortement colorables, leur noyau semble formé d'une coque cornée contenant de rares granulations chromatiques; leur protoplasma tantôt conserve la texture filamenteuse, tantôt devient homogène. C'est une véritable momification cornée de tous les éléments d'une région. Le plus bel exemple de ce genre que j'ai rencontré a été observé par moi dans un épithéliome de la langue (*fig.* 124) qui m'a été apporté par mon ami VEILLARD, et provenait d'une opération effectuée par M. MONOD à Saint-Antoine.

2° *Cellules kératinisées à leur périphérie.* — Si l'on se reporte à la planche II de ce travail, l'on pourra suivre sur les figures 16-21, 23-30 les phases de ce processus. Il est des épithéliomes dont presque toutes les cellules subissent la kératinisation périphérique (*pl.* II, *fig.* 35) (1). On voit alors un réseau très marqué, figurant la coupe optique des parois cellulaires et dans les mailles de ce réseau un protoplasma filamenteux, très faiblement colorable, contenant des noyaux généralement normaux. De place en place, cependant, on trouve une cellule ou un groupe de cellules arrondies limitées par une membrane très régulière et contenant un protoplasma et un noyau d'aspects variables. Ces éléments arrondis peuvent exister dans des tumeurs constituées par des cellules malpighiennes d'aspect normal, et c'est à eux que correspondent une grande partie des figures de DARIER et de WICKHAM. Certains d'entre eux peuvent, en effet, en imposer pour des Coccidies; tel est, par exemple, celui que j'ai figuré dans ma pl. II (*fig.* 19); mais, si l'on se donne la peine d'en rechercher la genèse, l'on en trouve à côté (*pl.* II, *fig.* 16, 17, 18, 20, 27, etc.) un grand nombre dont le contenu présente encore les caractères d'une cellule épithéliale. Ainsi (*fig.* 17) on retrouve le noyau de la cellule avec son volume et

---

(1) Cette sorte d'altération, qui n'occupe généralement que des parties restreintes d'un même néoplasme et qui d'habitude se rencontre dans les tumeurs à désorientation cytodiérétique peu accentuée, a servi à Albarran pour la création d'un type de tumeurs épithéliales *à cellules claires* (*Tumeurs de la vessie*, p. 77). L'auteur, qui n'a observé que quatre cas de tumeurs totalement composées de ce genre d'éléments, reconnait cependant qu'il n'est pas rare de « rencontrer une portion d'une tumeur typique ou même d'un épithéliome, dont les cellules prennent le type vésical adulte de revêtement à cellules claires ».

sa constitution normaux; le protoplasma finement strié n'offre plus avec le protoplasma des cellules voisines de filaments d'union, mais il a conservé sa texture filamenteuse et quelquefois ces filaments, par suite d'une rétraction partielle du corps cellulaire, adhèrent par places à la membrane d'enveloppe (*pl.* II, *fig.* 20) (1).

Dans l'intérieur de ce pseudo-kyste peuvent alors survenir bien des transformations : ou la dégénérescence s'accentue et le contenu se kératinise à son tour (*fig.* 24, 28, 29, 30) ; ou survient une formation endogène, d'où résulte la formation de deux ou trois cellules dans la membrane kystique, chacune de ces cellules subissant à son tour une évolution souvent différente de sa voisine. C'est ainsi que, dans une cellule contenant deux cellules-filles endogènes (*pl.* II, *fig.* 25), l'on peut voir ces dernières s'enkyster à leur tour, l'une d'elles subir une dégénérescence totale, et l'autre, la supérieure, binucléée, garder un de ses noyaux à peu près intact et présenter quant au reste une kératinisation moins complète, mais tout aussi généralisée que celle de sa voisine. D'autre fois, une zone périphérique du corps cellulaire rétracté dans le kyste présente la kératinisation, et l'on peut retrouver (*pl.* II, *fig.* 26) au centre de la cellule son ou ses noyaux avec leurs caractères de noyaux épithéliaux.

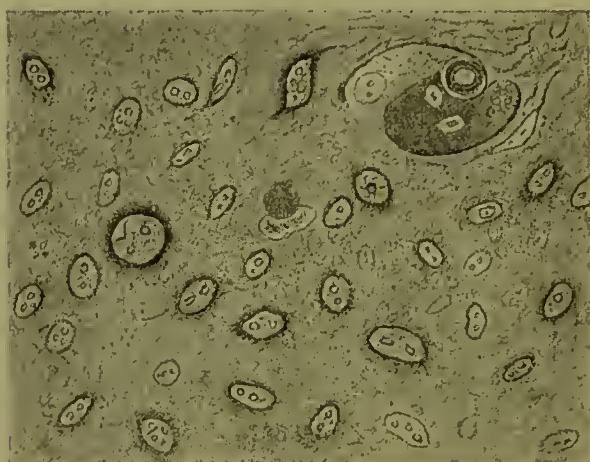


Fig. 127.

Syncytium corné contenant des noyaux cellulaires en voie de métachromatie périphérique et une grande cellule pseudo-coccidienne.

3° *Cellules à protoplasma seul kératinisé.* — Le fait se produit souvent dans une tumeur sur tout un groupe de cellules et il en résulte un syncytium corné (*fig.* 13), parsemé de noyaux épars. Souvent aussi (*pl.* II, *fig.* 22) une cellule isolée subit ce mode de

(1) Borrel avait parfaitement interprété toutes ces formes dans son premier travail et les a figurées dans sa planche XII, fig. II, 5, 6, 10; fig. III, 6, 3, 7, 9.

dégénérescence et garde son noyau comme enserré dans un protoplasma dense, corné, homogène ou filamenteux. Cette forme ne correspond point à des éléments décrits comme pseudo-coccidies ; peut-être cependant pourrait-on lui rapporter la figure 14 de la planche III de WICKHAM, qui représente un fragment de squame et dans lequel les dimensions des parasites semblent indiquer qu'il s'agirait de noyaux cellulaires en voie d'altération dans un syncytium corné.

4° *Cellules dont le noyau seul s'est kératinisé.* — Dans beaucoup de tumeurs épithéliales malpighiennes adultes on trouve des zones où le protoplasma cellulaire garde ses caractères, tandis que le noyau s'entoure d'une coque de kératine généralement colorable en rouge vif par la safranine. Là encore on pourrait croire à l'existence d'amas coccidiens, si l'on ne trouvait aisément les termes de passage entre ces formes et les noyaux épithéliaux.

Telles sont les raisons d'ordre histologique qui m'ont conduit à considérer comme erronée l'interprétation des auteurs que je viens de mentionner. Il nous reste à voir si elles peuvent s'harmoniser avec les propriétés chimiques et les caractères biologiques de leurs parasites.

Nous avons vu plus haut que les kystes des Sporozoaires sont constitués par une substance extrêmement résistante aux réactifs dissolvants, substance que l'on croit être de la chitine et qui, en tous cas, diffère radicalement par ses propriétés de la matière cornée. J'ai donc cherché à voir si les kystes des épithéliomes se comportaient comme ceux des Sporozoaires. Pour cela, des fragments de tissus conservés dans l'alcool ont été inclus dans la gomme, congelés et coupés. Or, les kystes en question se gonflent beaucoup dans la potasse et dans l'acide acétique ; ils se dissolvent aisément dans ces réactifs employés à chaud. Les kystes des Sporozoaires ne changent pas de volume après les mêmes traitements. Leur contenu peut s'éclaircir ou disparaître ; leur membrane reste intacte. Si l'on compare les capsules cellulaires envisagées comme des kystes et les lames cornées des globes épidermiques qui les environnent, on constate entre elles une identité de structure, une conduite parfaitement semblable vis-à-vis de tous les réactifs dissolvants

ou colorants. Le picrocarmin les teint en jaune. L'hématoxyline, les couleurs d'aniline peuvent les laisser incolores ou les teindre très fortement, selon les cas ; il semble que ces productions peuvent être imbibées d'une substance accessoire qui fixe fortement les colorants et que cette substance peut faire parfois complètement défaut. En d'autres termes, l'on y constate souvent de l'hyperchromatie, et la même remarque peut s'appliquer aussi bien aux capsules enveloppantes des pseudo-kystes qu'à leur contenu, dès que celui-ci a subi la dégénérescence. Il y a donc lieu de considérer toutes ces productions comme formées d'une substance soit identique, soit analogue à la kératine.

Beaucoup d'espèces de Sporozoaires sont reconnues comme telles sans jamais avoir été cultivées hors de l'organisme. Darier cependant a cherché dans la culture de ses formes kystiques une preuve de plus en faveur de leur nature parasitaire. Je pensais que les résultats qu'il avait obtenus à la suite de ses essais pouvaient être considérés comme négatifs et ne m'attendais guère à voir ces cultures invoquées par M. Albarran comme une preuve décisive de la nature zoologique des corps de Darier. En réponse à la communication que voulait bien faire en mon nom M. le professeur Le Dentu au Congrès de chirurgie de 1891, et dans laquelle je m'élevais contre l'hypothèse parasitaire des cancers, M. Albarran fit observer que « les faits de Darier sont en effet inattaquables ; de plus, il a été possible d'obtenir des cultures de ces psorospermies, cultures qui, sans arriver à leur degré complet de développement, ont prouvé pourtant, par leur existence même, qu'il ne s'agit pas là d'altérations cellulaires » (*Congrès de chirurgie*, 1891).

Or voici le résultat des opérations de Darier relatées par lui-même : « J'en ai placé (des corps en question), suivant le procédé qui a réussi à M. le professeur Balbiani pour les coccidies du lapin, dans de l'eau et sur du sable humide, à la température extérieure et à l'étuve. Sur le sable, j'ai obtenu le développement de quelques kystes notablement plus gros, à enveloppe se colorant en brun violacé par la solution iodée, à contenu granuleux (*Soc. de Biol.*, 14 avril 1889) ; je n'ai pourtant pas encore réussi à obtenir une forme rappelant exactement les

pseudo-navicelles ou les corpuscules falciformes des autres coccidies » (*Loc. cit.*, *Ann. de derm.*, p. 609). Peut-être me sera-t-il permis de faire remarquer à mon honorable contradicteur, M. Albarran, que son principal argument était basé sur des conclusions un peu hâtives. On ne peut appeler « culture » le fait de semer sur du sable humide des éléments recueillis dans une tumeur et de constater les changements qui s'y produisent dans ces conditions. Que des globes épidermiques abandonnés à l'humidité se soient *notablement* gonflés, que leurs parois aient pris la propriété de brunir par l'iode, ce sont là des faits peu surprenants et auxquels on pouvait un peu s'attendre, et comme ce sont les seuls résultats obtenus par Darier à propos de ses « cultures », il me paraissait plus logique d'y voir un commencement de putréfaction que les premiers indices de la sporulation d'un organisme vivant.

Quoi qu'il en soit, j'accorderai volontiers aux défenseurs de l'étiologie parasitaire que le fait de n'avoir pu provoquer hors de son élément la sporulation d'un Sporozoaire n'infirme nullement ses propriétés d'organisme indépendant. Les Sporozoaires n'ont rien de commun avec les Bactériacées ; ils ont un régime biologique tout différent, beaucoup plus intimement adapté à la vie parasitaire qui leur est propre, et ce serait une erreur de supposer qu'ils se conduisent tous de la manière que la Coccidie du Lapin.

D'autres auteurs ont voulu retrouver dans les préparations colorées de diverses tumeurs épithéliales des stades de multiplication pseudo-coccidiens. Korotneff est, je crois, le seul qui ait décrit ces stades à propos des corps particuliers aux épithéliomes malpighiens adultes; il l'a même fait avec un luxe de détails tel que, si ceux-ci correspondaient vraiment à la réalité, le *Rhopalocephalus carcinomatosus* serait un des Sporozoaires les mieux connus que nous possédions. Malheureusement, je ne pense pas que l'on puisse considérer autrement que comme des altérations cellulaires reliées entre elles par des liens artificiels et fortement schématisées tout ce que cet auteur a voulu décrire comme les phases de la vie d'un Protozoaire. Ses figures 3-13 correspondent manifestement à des kératinisations cellulaires totales ou partielles. Sa figure 14, qui représente une coccidie

à la phase d'apposition, est une simple cellule épithéliale encapsulée avec deux noyaux. Les figures 23, 23 *bis*, 24, 28, etc., représentent des cellules dont le protoplasma rétracté contient des noyaux normaux ou altérés. Sa figure 35 est un cas bien typique de kératinisation cellulaire presque totale avec encapsulement. Les phases amœbiformes de la figure 40 ne sont aussi que des formes d'altérations cellulaires. Quant aux stades *grégariniformes* représentés fig. 1, 2, il faut, je l'avoue, quelque effort pour en effectuer l'identification. S'agit-il de fragments de fibres musculaires en voie de dégénérescence? Sont-ce, au contraire, de ces filaments cornés que l'on rencontre souvent dans certaines tumeurs? Je n'oserais l'affirmer. Mais, si l'on veut bien comparer les figures 14-17 de Korotneff aux figures 16-19 de mes planches, les figures 28, 29, 36 aux figures 21-23, les figures 3-13 aux figures 24-34 que j'ai dessinées, l'on éprouvera peut-être l'impression que ma critique à l'endroit du savant russe n'est pas dépourvue d'une certaine apparence de raison.

J'ajouterai que, dans un travail d'ensemble sur la question, travail sur lequel nous aurons à revenir longuement par la suite, M. Metchnikoff, voulant montrer qu'à côté des vraies coccidies du cancer il en existe de fausses, prend pour type de ces dernières (*fig.* 12) une figure de L. Pfeiffer, qui se rapporte absolument aux figures 28, 29 de Korotneff et aux figures 17, 20 de ma planche.

Pour compléter cette énumération des types de parasites construits sur ceux de Darier, il me reste à dire un mot des observations de L. Pfeiffer. On y trouve (p. 100, *fig.* 51-53) des formes qui se rapportent à ce genre. Dans les photogravures de son Atlas les figures de la planche 21, malgré leur imperfection due, il faut le reconnaître, à l'impuissance actuelle de la photographie à reproduire les préparations microscopiques, on peut distinguer des globes cornés isolés ou des globes épidermiques. Ce sont donc des pseudo-coccidies du type de Darier. L'auteur n'apporte du reste aucun fait nouveau pour nos connaissances sur le sujet; mais son travail, où l'on pourrait désirer trouver des figures plus soigneusement exécutées, présente un grand avantage. En réunissant côte à côte les types les mieux étudiés de Sporozoaires parasites de diverses espèces animales et les

formes rencontrées dans le cancer, L. Pfeiffer fait, involontairement, il est vrai, mais très nettement, ressortir la différence profonde qui sépare les espèces animales parasites et les productions pathologiques des néoplasmes.

Il faudrait ajouter ici les noms de quelques auteurs qui, soit en examinant l'hypothèse parasitaire sans se prononcer, soit en la combattant, soit enfin en la résumant seulement, ont été conduits à parler des pseudo-coccidies de Darier. Toutefois, je crois préférable, pour éviter les redites et ne pas allonger outre mesure la description de chaque type, de citer ces travaux quand nous discuterons l'hypothèse coccidienne envisagée dans son ensemble.

Résumant ce qui a trait à ce groupe des pseudo-coccidies de Darier, nous dirons :

La cellule épithéliale peut s'entourer d'une membrane de kératine simulant un kyste ; elle peut, comme le fait aussi la cellule malpighienne normale, perdre soit ses filaments d'union, soit ses filaments protoplasmiques internes et présenter alors les caractères assignés par Darier et Wickham à leurs parasites. Enfin, dans l'intérieur d'éléments ainsi encapsulés peuvent apparaître des formations endogènes ou des altérations de nature cornée qui, portant sur le noyau, sur le protoplasma ou sur ces deux parties à la fois, impriment à la cellule les caractères que l'on a coutume de trouver soit dans les globes épidermiques, soit dans les sphérules cornés isolés intra ou extracellulaires, caractères que l'on veut à tort assimiler à ceux des vrais Sporozoaires.

CHAPITRE XXIV

Étiologie parasitaire. — Sporozoaires (*suite*).

Pseudo-coccidies du type d'ALBARRAN. — Premières descriptions de ce type. — NŒGGERATH et J. CLARKE en décrivent d'analogues. — Descriptions d'ALBARRAN. — Descriptions de NŒGGERATH et de CLARKE. — Discussion des conclusions de ces auteurs.

PSEUDO-COCCIDIES DU TYPE D'ALBARRAN.

Dans la séance du 6 avril 1889 de la Société de biologie, M. ALBARRAN présenta deux tumeurs du maxillaire contenant des cavités kystiques de dimensions très variables, tapissées d'un épithélium au sein duquel se trouvaient des corps arrondis qu'il considéra comme des Psorospermies ; ces corps se rencontraient également dans le tissu conjonctif sous-épithélial, et, de l'avis de M. MALASSEZ, qui en avait incidemment parlé dans une communication précédente, leur nature parasitaire ne pouvait être l'objet d'aucun doute. Reprenant l'étude de ces corps d'une façon accessoire dans son ouvrage sur les tumeurs de la vessie, ALBARRAN en donne deux figures. L'une représente une coupe d'ensemble du revêtement d'un kyste, l'autre une portion plus grossie de la même coupe. Ce sont ces deux figures que nous avons fait reproduire ici (*fig.* 128 et 129) et qui vont nous permettre de tenter la discussion de son interprétation. Les pseudo-coccidies de ce type sont, en effet, assez peu répandues, et nous ne connaissons guère que deux autres auteurs qui aient signalé des formes analogues : NŒGGERATH (1892) dans un cancer de la région sacrée, et JACKSON CLARKE (1892) dans des kystes de l'appareil urinaire d'une femme de soixante ans environ. Ce dernier cas demande cependant à être jugé avec plus de cir-

conspection, car l'observation de CLARKE porte non sur une variété kystique de tumeur épithéliale, mais sur un rein frappé d'hydronéphrose. NŒGGERATH, qui montre quelque hésitation à admettre la réalité de certaines formes de parasites, est pourtant assez affirmatif en ce qui a trait à celles-ci. J. CLARKE, au contraire, ne montre pas la même prudence et en fait résolument des Sporozoaires. Il sera intéressant de rapprocher les observations de ces deux auteurs de celles qu'a publiées ALBARRAN et que nous allons commencer par résumer.

Sur une coupe perpendiculaire du revêtement épithélial d'un



FIG. 128.

Coupe d'une tumeur épithéliale de la mâchoire supérieure contenant des psorospermies. La coupe représente le revêtement épithélial d'un kyste. D'après ALBARRAN, *Tumeurs de la vessie, fig. 27, p. 175.*

kyste (*fig.* 128, 129) on distingue, au milieu de cellules épithéliales d'aspect à peu près normal, des corps arrondis, plus volumineux, siégeant à tous les niveaux de la couche qui les renferme, et dont la taille, aussi bien que la constitution intime, diffèrent beaucoup de celles des éléments voisins. Ces cellules sont les parasites en question. Examinons-les de plus près avec ALBARRAN.

« La plupart de ces psorospermies présentent la forme d'une cellule arrondie ou légèrement ovalaire, pourvue d'un seul noyau central muni souvent d'un nucléole bien distinct. Certains organismes sont très nettement encapsulés par une membrane kystique hyaline, d'épaisseur variable, qui se trouve

directement appliquée sur la psorospermie ou en est séparée par un petit espace. Quoique très peu nombreux, on voit certains kystes plus grands, à paroi plus mince, contenir dans leur intérieur deux organismes très distincts.

« Un assez grand nombre de psorospermies ne paraissent pas encapsulées ; leur forme est alors le plus souvent arrondie, mais quelques-unes sont fort allongées ou un peu étalées et présentent même des bourgeons mamelonnés.



Fig. 129.

Une partie de la préparation représentée figure 128 vue à un fort grossissement. D'après Albarran, *Tumeurs de la vessie, fig. 28, p. 176.*

« Le protoplasma de la psorospermie est très granuleux, ressemblant un peu à celui des cellules de l'épithélioma calcifié. Dans certains individus, on voit, en outre du noyau, un ou plusieurs grains arrondis très réfringents, et on peut distinguer certains organismes non encapsulés *dont le noyau n'est plus visible* et qui contiennent six ou huit de ces corpuscules brillants de forme arrondie ou légèrement allongée.

« Le noyau lui-même est arrondi ou bien encore de forme un peu irrégulière et de situation excentrique ; certaines psorospermies paraissent avoir un noyau double.

« *A côté de ces formes de parasites, qui sont les plus communes, on en voit d'autres très réfringentes, homogènes, dont le noyau est peu ou pas distinct et qui sont colorées en rose.* »

Telle est la description très minutieuse que donne Albarran lui-même de ses parasites. Les deux passages que j'ai pris la liberté de mettre en italique pourraient déjà prêter à penser

qu'on se trouve en présence d'une forme de dégénérescence cellulaire, et un peu plus loin d'ailleurs l'auteur, relatant l'observation d'un deuxième cas analogue au premier, ajoute : « Dans cette tumeur, les psorospermies sont plus régulièrement arrondies que dans la précédente et *la variété réfringente est plus commune que la variété grenue*. Il serait plus facile de les confondre avec des cellules épithéliales dégénérées. »

« On peut voir des psorospermies presque isolées entourées de trois ou quatre cellules aplaties, et *d'autres qui forment la portion centrale des globes épidermiques*. »

En ce qui concerne les raisons pour lesquelles ALBARRAN croit reconnaître des Psorospermies dans les éléments qu'il a découverts, nous en trouvons surtout trois auxquelles il attache une grande valeur : 1° ces cellules ne ressemblent pas à des cellules épithéliales ; 2° on les trouve dans le stroma conjonctif de la tumeur aussi bien que dans le revêtement épithélial des kystes ; 3° pour MM. BALBIANI et MALASSEZ, ce sont des Psorospermies. Nous ne retiendrons ici que les deux premiers arguments, qui en somme pourraient se résumer dans la proposition suivante : on doit admettre que les éléments que nous venons d'étudier sont des Psorospermies, parce que nous ne savons trop à quel élément tissulaire on pourrait les rattacher. Définition spécifique qui, il faut le reconnaître, n'est pas frappée au coin d'une rigueur excessive.

Les deux formes que représente NŒGGERATH ont été trouvées dans la cavité kystique d'un cancroïde ulcéré de la région sacrée. L'auteur en fait suivre la légende de la mention *warscheinlich echte Protozoen*. Il signale spécialement le fait que ces éléments ne siégeaient pas dans le tissu néoplasique lui-même, mais dans le contenu coagulé de la cavité kystique ; et ce qui le porte à croire qu'il s'agit là de Sporozoaires, c'est que ces cellules se distinguent nettement des cellules du néoplasme.

J. CLARKE trouve aussi ses pseudo-coccidies *dans le contenu coagulé* des cavités kystiques de l'uretère et croit y voir un stade adulte et un stade sporiforme.

Le trait commun à toutes ces observations, c'est que les éléments qu'elles ont en vue se rencontrent dans les parois ou dans le contenu liquide des cavités kystiques tapissées d'un

épithélium pavimenteux. Or, l'évolution d'un épithélium dans un milieu liquide et dans des conditions toutes particulières dues à la rétention au sein de cavités closes des produits de sa dégénérescence, doit présenter et présente, en effet, certaines particularités. Il s'agit de savoir si dans ces conditions nous ne pouvons constater des formes de dégénérescence susceptibles d'éclairer d'un jour un peu différent les faits observés par les auteurs dont nous venons de citer les travaux et interprétés par eux en faveur de l'hypothèse parasitaire.

Les tumeurs kystiques des maxillaires ne sont pas assez fréquentes pour qu'il m'ait été donné d'en observer un grand nombre. J'ai été, toutefois, assez heureux pour en recueillir moi-même trois cas dans le service de M. le professeur Le Dentu. De plus, j'ai étudié le résultat d'une ponction effectuée dans la cavité kystique d'un épithéliome du maxillaire inférieur, chez un malade actuellement en traitement à Necker et qui m'a fourni des résultats extrêmement intéressants. C'est sur l'ensemble de toutes ces observations que j'ai pu contrôler les éléments pseudo-coccidiens du type d'Albarran et me rendre compte de leur véritable signification.

L'origine des tumeurs épithéliales des maxillaires étant due, ainsi que l'ont fait connaître les remarquables travaux de Malassez, au développement anormal des débris épithéliaux paradentaires, et ces débris épithéliaux provenant eux-mêmes d'inclusions fœtales de l'épithélium buccal pendant la période de vie embryonnaire, on se trouve naturellement amené à conclure que les tumeurs épithéliales des maxillaires sont des tumeurs du type de revêtement. Elles peuvent évoluer aussi bien sous forme de masses compactes que sous celle de tumeurs kystiques. Dans le premier cas, on y retrouve tous les caractères de néoplasies du type malpighien adulte ou embryonnaire; mais dans le second, ces caractères se trouvent profondément modifiés, du moins dans les épithéliums de revêtement des kystes; et, si des parties néoplasiques massives, généralement assez fréquentes dans l'épaisseur des travées conjonctives de toute tumeur kystique, n'avaient point conservé les vestiges de leur première origine, on aurait quelque peine à découvrir celle de l'épithélium qui en tapisse les cavités. La nature de ces

tumeurs ne fait d'ailleurs pas de doute, puisqu'on y trouve souvent des globes épidermiques.

Toute cavité kystique renferme un liquide de nature albuminoïde, coagulable par l'alcool et les acides, tantôt incolore, tantôt coloré par une proportion plus ou moins grande de sang. Parfois même le sang prédomine et détermine par sa présence la formation de caillots épars dans le liquide, ou constituant même tout le contenu de la cavité. D'autre part, les cellules épithéliales qui revêtent les parois de cette dernière évoluent suivant une direction constante et finissent par tomber dans le liquide qui les baigne sous forme de masses granuleuses ou parfois aussi d'éléments encore individualisés. Souvent même certains kystes perdent complètement leur revêtement épithélial et ne sont plus limités que par une paroi conjonctive fibreuse.

L'étude du revêtement épithélial kystique nous permet de reconnaître tout d'abord que, dans la plupart des cas, les cellules de ce revêtement évoluent complètement sous la forme globuleuse; bien qu'appartenant à la famille des épithéliums pavimenteux, elles en perdent partiellement les caractères pour en revêtir d'autres qu'on ne trouve que là et qu'il importe de bien établir.

Dans les figures 37 et suivantes de ma planche III, on trouve des phases d'évolution d'un épithéliome kystique de la mâchoire supérieure et on peut constater qu'en certains points, loin de s'aplatir en approchant de la surface, les cellules s'arrondissent et augmentent de volume. Leur corps protoplasmique devient tantôt granuleux, tantôt homogène, et ces transformations s'accompagnent d'une atrophie plus ou moins complète du noyau.

Tout d'abord l'on ne peut s'empêcher, en rapprochant la figure d'ensemble que donne Albarran (*fig.* 128) et la figure 37 de ma planche III, qui représente aussi une vue d'ensemble d'une coupe d'épithéliome kystique, de trouver à première vue une grande ressemblance entre elles; il m'a suffi, pour obtenir ce résultat, de choisir dans mes préparations un point analogue à celui qu'a représenté Albarran. Se peut-il que cette analogie ne soit que fortuite, que dans un cas il s'agisse de parasites, tandis

que dans le second on aurait affaire à une véritable dégénérescence cellulaire ? Malgré le peu de probabilité d'une semblable coïncidence, l'objection doit être prévue et nous ne sommes point en droit de la repousser sans la combattre.

En suivant sur les pièces, dont j'ai dessiné quelques-uns des principaux détails, l'évolution de la cellule épithéliale, on voit celle-ci, d'abord embryonnaire et ovoïde, prendre une forme plus ou moins arrondie. En même temps son noyau subit une altération spéciale analogue à celle que nous avons vu se produire dans celui des cellules de l'épithéliome corné. Son réseau chromatique disparaît pour faire place à une masse de plus en plus homogène. Cette masse, d'abord fortement colorable par les couleurs d'aniline (*pl.* III, *fig.* 39), devient ensuite impénétrable à ces réactifs. Seule l'éosine lui donne une légère teinte rose. La cellule a donc subi dans son ensemble une altération qui la rapproche de celle des épithéliums cornés ; mais son protoplasma, au lieu de se kératiniser dans son entier, subit ici la dégénérescence granulo-albuminoïde. Lorsque cette dernière se produit seule dans un épithélium de revêtement kystique, il en résulte des formations analogues à celles que nous représentons dans les figures 37 et suivantes et son terme ultime aboutit à la formation dans l'intérieur du kyste de masses granuleuses amorphes contenant des cellules dégénérées encore entières et des vestiges de noyaux plus résistants à la décomposition que le corps cellulaire (*pl.* III, *fig.* 39).

Entre la forme de dégénérescence granulo-albumineuse et la kératinisation cellulaire complète, on constate tous les états intermédiaires dans une même tumeur, et parfois dans un même kyste. Certaines cellules semblent se kératiniser, alors que d'autres se résolvent en granulations. Ainsi, l'on peut voir (*pl.* III, *fig.* 40) une paroi kystique d'une autre tumeur de la mâchoire qui nous offre à sa surface des cellules en voie de kératinisation globuleuse.

Mais c'est surtout dans le dernier cas que j'ai eu sous les yeux que j'ai trouvé les formes les plus curieuses de cette dégénérescence. Malheureusement, le malade étant absolument inopérable, j'ai dû me contenter du résultat d'une ponction exploratrice effectuée par M. Le Dentu. Le liquide de la

ponction contenait bien un tiers de son volume de cellules épithéliales desquamées, au milieu desquelles se trouvaient quelques villosités conjonctives, encore recouvertes de rares éléments épithéliaux (*pl.* III, *fig.* 38). Une planche entière ne suffirait pas à rendre la variété des formes que présentaient toutes ces cellules; j'en ai figuré dans la planche III quelques-unes des plus intéressantes. Disons seulement que, sauf de très rares exceptions, la forme arrondie prédomine sur les formes aplaties ou anguleuses. Par conséquent, nous nous trouvons en présence d'une desquamation continue s'effectuant sous cette forme.

Ces éléments se rapprochent beaucoup de ceux du papillome que j'ai représenté dans la planche I, et on peut considérer leurs évolutions comme fondamentalement identiques, c'est-à-dire comme représentant la kératinisation normale de cellules qui, au lieu de s'aplatir, gardent la forme sphérique.

Dans tous les cas que j'ai examinés, la cellule se trouve tantôt nue, tantôt entourée d'une fine membrane d'enveloppe.

Tous ces caractères se rapprochent bien étroitement de ceux qu'Albarran assigne à ses parasites. Ceux-ci se composent d'un protoplasma finement granuleux avec un noyau. Mais « à côté de ces cellules nucléées on en trouve d'autres très réfringentes, homogènes, dont le noyau est peu ou pas distinct et qui sont colorées en rose ». Dans une autre tumeur « les psorospermies sont plus régulièrement arrondies que dans la précédente et la variété réfringente est plus commune que la variété grenue ». Ces caractères correspondent absolument à ceux de nos cellules épithéliales altérées. Faut-il voir là un cas de mimétisme si accentué qu'il rendrait impossible toute distinction entre le parasite et les éléments de son hôte? La chose semble d'autant plus improbable qu'Albarran ne nous donne pas un seul caractère nous permettant de voir avec quelque apparence de raison un parasite dans ce qu'il décrit comme tel. Sans exiger l'étude d'une forme de reproduction qui peut manquer chez un Sporozoaire au moment de l'observation, l'on peut cependant désirer en voir au moins quelques stades du développement *in situ*. Il ne nous fournit rien de tout cela et le seul point de ressemblance que possèdent ces pseudo-coccidies avec les Sporozoaires, c'est

la forme ovalaire ou sphérique et l'encapsulement. Or on ne pourra nous refuser de reconnaître, dans les figures de nos planches, des cellules épithéliales rondes encapsulées ou non. On ne pourra s'empêcher de remarquer aussi que ces cellules épithéliales prennent par gradations insensibles l'aspect grenu, homogène, etc., que l'on assigne aux pseudo-coccidies. Que deviennent dès lors ces dernières ?

Il convient, toutefois, dans l'observation d'ALBARRAN de retenir encore et de discuter deux faits sur lesquels on pourrait se baser pour conclure à la vraisemblance de son hypothèse parasitaire. Le premier, c'est que les corps ronds se rencontrent à tous les niveaux du revêtement épithélial ; le second, c'est qu'on les a observés aussi dans la couche conjonctive sous-jacente à ce revêtement.

Si dans sa forme d'évolution normale l'épithélium de revêtement présente une direction rigoureusement centrifuge et si, par conséquent, l'âge de ces éléments est en raison directe de leur écartement de la couche basilaire, il n'en est plus de même dans les épithéliums pathologiques. Témoin les globes épidermiques, les sphérules cornés isolés, que l'on trouve au milieu d'îlots de cellules malpighiennes en état de vie active. La même chose a lieu dans l'épithélium de revêtement des kystes et il ne s'y produit pas autre chose que ce que l'on constate journellement dans les épithéliums cylindriques ou glandulaires qui contiennent à tous leurs niveaux des cellules parvenues à l'état de globes muqueux ou colloïdes. Voilà pour le premier point. En ce qui concerne le second, c'est-à-dire la présence dans le stroma conjonctif de corps semblables à ceux de l'épithélium de revêtement du kyste, la chose s'explique tout aussi aisément. Il n'est pas de tumeur kystique qui — ainsi que le reconnaissent MALASSEZ et ALBARRAN eux-mêmes — ne contienne, à côté de ces kystes, des masses épithéliales pleines, arrondies ou ramifiées. Les cellules de ces masses évoluent elles aussi et arrivent à l'état de dégénérescence comme leurs congénères. Or il peut exister dans le stroma conjonctif des cellules épithéliales en nombre très restreint, à l'état d'isolement même et qui, en évoluant vers la dégénérescence, produisent le phénomène signalé par ALBARRAN. La figure 40 de

ma planche III montre même une coupe d'un kyste dont le revêtement épithélial envoie des bourgeons vers la profondeur. Que ces bourgeons grêles et peu visibles viennent à subir la dégénérescence cornée ou granulo-albumineuse, nous aurons des pseudo-coccidies dans un stroma conjonctif.

Ce que je viens de dire des observations d'Albarran s'applique à très peu près à celles de Nœggerath et de J. Clarke. Nous avons vu que le premier a trouvé des corps arrondis *dans le contenu* d'un kyste de la région sacrée. Ses figures permettent de reconnaître, sans aucun doute, des formes cellulaires en voie d'altération granulo-albumineuse et les quelques lignes qui les accompagnent ne viennent nullement à l'encontre de cette opinion.

En ce qui concerne les pseudo-coccidies de J. Clarke, je pense qu'on peut les identifier à des formes voisines de celles d'Albarran ; mais, comme je le disais plus haut, la question est un peu plus douteuse et présente d'ailleurs moins d'intérêt pour nous. Trouvât-on des Psorospermies dans des cavités kystiques dues à de l'hydronéphrose, celles-ci auraient la même importance que celles de Gubler et de Kunstler et que les Sarcosporidies, signalées récemment encore dans les muscles laryngiens de l'homme par MM. Baraban et Saint-Remy (1894). Si M. J. Clarke ne nous avait donné que le travail qu'il a publié sur ce sujet dans les *Transactions de la Société pathologique de Londres*, il y aurait peut-être lieu de faire quelques réserves sur ses conclusions ; mais l'on pourrait, en somme, ranger son observation parmi les cas vraisemblables de psorospermose humaine. Malheureusement, dans le petit volume postérieur à ce travail et dans lequel J. Clarke (1893) résume ce qui a trait à nos connaissances sur les Sporozoaires, parasites de l'homme, l'auteur montre une telle facilité à considérer comme des protozoaires une foule de formes qui n'ont avec ces êtres que des analogies excessivement forcées, que nous sommes amenés tout naturellement à douter un peu de la réalité de son interprétation.

Remarquons, en terminant ce qui a trait à ce groupe, qu'il présente, malgré son peu de développement, un grand caractère d'homogénéité, justement en raison des circonstances dans lesquelles se produisent les altérations cellulaires qui en ont motivé

la création. Dans les cas d'ALBARRAN, de NŒGGERATH, de CLARKE, il s'agit de cellules contenues dans des cavités closes, baignant dans un liquide de tension à peu près constante et dont la vie se passe tout entière à l'abri des inégalités de pression, des frottements auxquels sont soumis habituellement les épithéliums de revêtement. Remarquons aussi que, ces conditions venant à se réaliser accidentellement pour un épithélium quelconque, nous assistons à des modifications à peu près semblables dans son évolution et que, dans le papillome de la région sacrée par exemple (*pl.* I, *fig.* 1-9), nous observons des formes globuleuses tout à fait analogues à celles que nous trouvons dans les cavités kystiques par le fait même de leur production dans des espaces interpapillaires gorgés de liquide.

Les pseudo-coccidies d'ALBARRAN et celles de DARIER, que nous avons étudiées plus haut, représentent donc des modes divers d'évolution de la cellule épithéliale de revêtement évoluant vers l'état adulte. On ne les rencontre que dans les tumeurs épithéliales constituées par des éléments de cette espèce. Nous allons avoir maintenant, au contraire, à examiner les dégénérescences totales ou partielles des cellules épithéliales glandulaires ou des cellules de revêtement dermique qui, au lieu d'évoluer vers le type adulte, conservent à un degré plus ou moins accentué, et pendant toute la période de leur existence, le caractère de cellules embryonnaires.

CHAPITRE XXV

Étiologie parasitaire. — Sporozoaires (*suite*).

Pseudo-coccidies du type de THOMA et de NILS-SJÖBRING. — Identité de ces formes et des physalides de VIRCHOW. — Descriptions de THOMA, de NILS-SJÖBRING. — Auteurs dont les formes parasitaires se rapportent à ce type. — Formes de SOUDAKEWITCH, de PODWYSSOVSKI et de SAWTSCHENKO. — Formes de FOA. — Formes de RUFFER, WALKER et PLIMMER. — Inclusions douteuses de BORREL.

PSEUDO-COCCIDIES DU TYPE DE THOMA ET DE NILS-SJÖBRING

Ici commence à proprement parler la partie véritablement intéressante de notre tâche. Nous n'avons, en effet, étudié jusqu'à présent que des formes résultant de transformations plus ou moins totales de la cellule épithéliale, faciles par conséquent à suivre et à interpréter. Avec les types de THOMA, au contraire, nous arrivons à des pseudo-coccidies véritablement intra-cellulaires ou même intra-nucléaires, de dimensions généralement beaucoup plus restreintes que celles de la cellule qui les contient, et dont certains caractères pourraient réellement en imposer pour ceux de véritables Sporozoaires, si l'on ne s'appuyait, pour les élucider, d'une part sur leur développement, d'autre part sur leurs analogies avec les productions intracellulaires normales.

Les pseudo-organismes de THOMA sont-ils des éléments inconnus jusqu'à nos jours et que seuls les progrès de la technique moderne ont permis de découvrir dans les tumeurs ; correspondent-ils, au contraire, à des faits morphologiques déjà connus et interprétés dans un autre sens ? J'emprunterai, pour répondre à cette question, l'opinion même d'un partisan de

l'hypothèse parasitaire, de M. Soudakewitch. Dans son premier travail sur le parasitisme dans le cancer, M. Soudakewitch a relevé avec soin un certain nombre d'auteurs qui ont représenté des cellules épithéliales pourvues d'inclusions analogues à celles que l'on considère comme des parasites aujourd'hui et dont la nature coccidienne ne doit, d'après lui, faire l'objet d'aucun doute. Il est évident que, si, comme l'a fait Soudakewitch, on se reporte aux travaux de Virchow (1841), de Lebuscher, de W. Baum, d'Erichsen, etc., et que, si l'on compare leurs figures à celles de Nils-Sjöbring, de Soudakewitch, de Podwyssowski, il ne peut se produire aucune hésitation au sujet de leur commune identité. Nous pouvons donc, sans imprudence, répondre par l'affirmative à la question que nous nous sommes posée plus haut et dire que, connues depuis longtemps, interprétées d'abord dans un sens exact, les inclusions intra-cellulaires du type de Thoma ont été seulement l'objet d'une interprétation nouvelle et, à notre avis, erronée.



Fig. 130.
Cellules physaliphores. D'après Virchow. V. *Arch.*, *Bd.* I. *Taf.* II.

Ainsi que nous l'avons déjà dit, la première description se rapportant nettement aux types dont nous nous occupons ici se trouve dans le petit travail de Thoma, paru en 1889, et où l'auteur a brièvement résumé la plupart des détails qui seront plus tard repris et développés par ses successeurs. « Ces parasites apparaissent, dit-il, comme des organismes unicellulaires de 14-15 μ de diamètre et peuvent être clairement mis en évidence par diverses méthodes de coloration. » On y trouve, selon lui, un protoplasma, un noyau et parfois aussi un nucléole. « Il est à remarquer que ces formes se trouvent isolées ou par groupes de 4-6 dans les noyaux épithéliaux qui perdent presque complètement alors leur colorabilité. » « Les vésicules contenues dans le noyau cellulaire présentent parfois aussi des sphères chromatiques plus ou moins grosses, très fortement colorables. »

En un mot, Thoma a précisé d'une façon assez claire les formes qu'il avait en vue pour qu'il ne soit point besoin de figures pour les identifier à celles représentées plus tard par Nils-Sjöbring d'abord, puis par la plupart des auteurs partisans de l'hypothèse parasitaire. Son travail mérite donc, à ce titre, d'être signalé comme la pierre angulaire d'une des parties les plus importantes de l'édifice un peu disparate dont nous étudions l'architecture. Examinant les pièces provenant d'un carcinome du sein fixé par l'alcool, Nils-Sjöbring (1890) nous donne une étude accompagnée d'une planche et un peu plus détaillée que celle de Thoma, ce



Fig. 131.

D'après Nils-Sjöbring, *a* = *fig.* 1; *b* = *fig.* 2; *c* et *d* = *fig.* 12 et 13, de cet auteur.

qui permet d'autant plus aisément de reconnaître la véritable nature des formes qu'il décrit. Nous trouvons, par exemple, dans ses figures 1 et 3, deux cellules épithéliales qui contiennent chacune une inclusion encapsulée avec un contenu coloré à côté du noyau cellulaire encore intact. Dans sa figure 2, les corps en question se présentent dans le noyau même de la cellule; dans sa figure 4, la cellule primitivement binucléée a gardé un noyau intact, tandis que l'autre s'est transformée en parasite. Enfin, fait plus intéressant encore, Nils-Sjöbring dessine dans ses figures 12, 13, 14, des phases de sporulation du parasite. Nous donnons dans notre figure 131 une reproduction aussi exacte que possible des formes les plus typiques de ces formations intracellulaires. L'auteur a même cru, ainsi qu'en fait foi sa figure 8, observer un « sarkode » en train d'envahir un noyau cellulaire et il est bien près d'avoir exécuté pour les pseudo-coccidies du troisième type ce que nous avons vu si complètement réalisé par Korotneff pour celles du premier, à savoir l'établissement d'un cycle complet d'évolution commençant par une masse plas-

mique géante et finissant par un enkystement et une sporulation de cette masse.

Presque simultanément, Foa (1891), dans un premier article, décrit des corps analogues à ceux des deux auteurs précités. Il ne tarde pas d'ailleurs à étendre ses observations et à les compléter dans deux travaux accompagnés de planches et publiés ultérieurement. Nous y reviendrons tout à l'heure.

Ces trois travaux constituent en quelque sorte les linéaments primitifs de toute une série d'observations qui en seront la continuation et le développement. Parmi ces observations, il en est beaucoup d'effectuées avec les moyens techniques les plus sûrs; il en est d'autres aussi dont l'imperfection est beaucoup plus manifeste; mais le nombre des premiers est heureusement assez grand pour nous fournir des documents précieux et précis. Nous nous y arrêterons naturellement de préférence, car la bibliographie du sujet, et en particulier celle des pseudo-coccidies du type de Thoma, devient si touffue que l'on se voit déjà dans la nécessité d'élaguer.

Pour éviter les redites, je me verrai obligé de négliger quelque peu l'ordre rigoureusement chronologique, c'est-à-dire qu'au fur et à mesure que j'arriverai à chaque auteur, j'analyserai en même temps toutes ses publications qui ne sont en somme que la continuation logique d'un seul ordre de recherches.

Les travaux de Soudakewitch (1892-93) constituent la tentative la plus sérieuse qui ait été faite en faveur de l'hypothèse parasitaire. De plus, appuyés par l'autorité scientifique de M. Metchnikoff, ils présentent, le second tout au moins, la garantie d'une technique irréprochable et d'une observation approfondie. Nous allons les analyser ici en regrettant seulement de ne pouvoir reproduire aussi complètement que nous l'aurions voulu les nombreuses figures qui les accompagnent et qui sont fort bien dessinées. Celles que je donne ici n'en sont évidemment qu'une reproduction fidèle, mais assez grossière, les procédés zincographiques ne pouvant réaliser les délicatesses de la lithographie en plusieurs tons. Ces figures suffiront cependant pour nous guider dans notre discussion.

Pour son premier travail, Soudakewitch (1892) s'est servi de matériaux fixés par le liquide de Müller ou par l'alcool; pour

le second et le troisième (1891 et 93), il a employé presque exclusivement les fixateurs à base d'acide osmique. Chacun de ces travaux n'est d'ailleurs que le complément et le parachèvement des précédents; nous pouvons puiser indifféremment dans l'un quelconque d'entre eux.

Il importe tout d'abord de faire remarquer que les matériaux utilisés par Soudakewitch sont presque tous d'origine glandu-

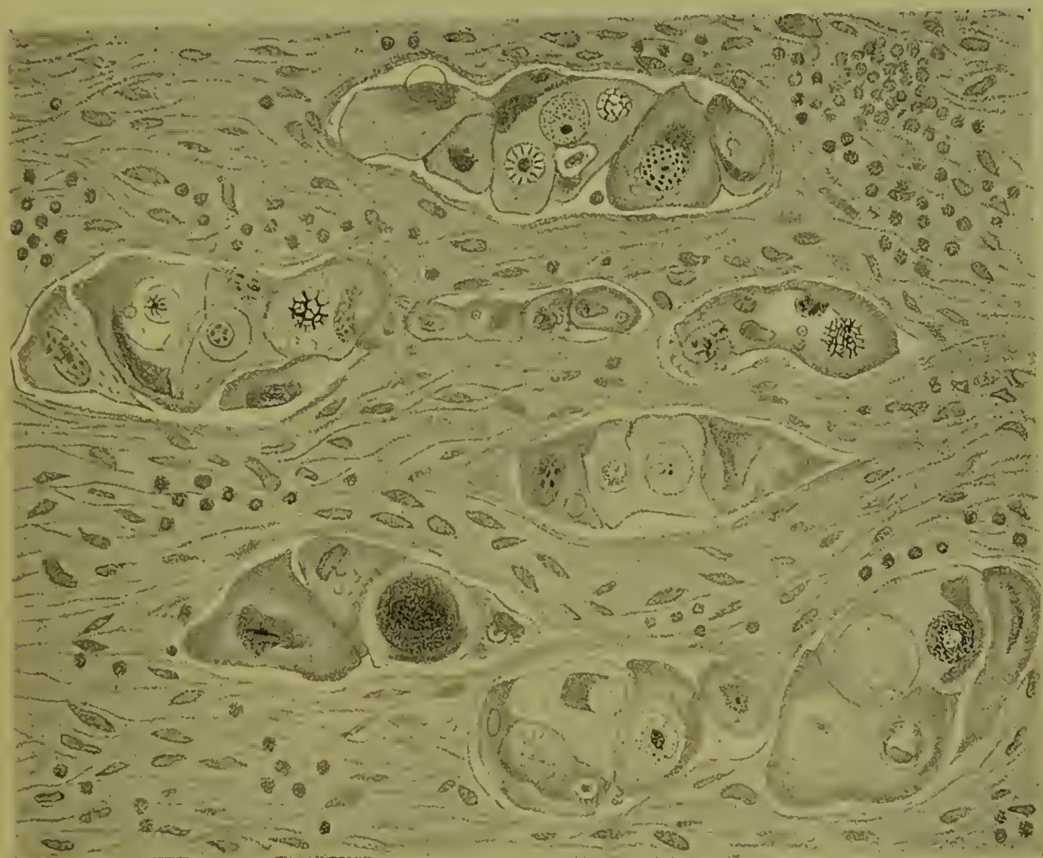


Fig. 132.
Cancer du pancréas. Métastase du foie d'après Soudakewitch, I, *pl.* VII, *fig.* 1.

laire. Tandis que les pseudo-coccidies des deux premiers types appartiennent toujours à des tumeurs de revêtement, évoluant vers le type adulte; celles du troisième, au contraire, semblent caractéristiques des tumeurs d'origine glandulaire, ou tout au plus des tumeurs de revêtement évoluant dans le sens embryonnaire. Font exception à cette règle certaines figures à noyaux multiples qui peuvent se rencontrer à la fois dans les deux sortes de néoplasies, qui sont très fréquentes dans les cancers

glandulaires et que Bonnel (1892) a signalées également dans un épithéliome de la région malaire (Voir sa pl. II, *fig.* 9).

Nous verrons plus loin que la question d'origine présente quelque importance pour l'interprétation des formes pseudo-coccidiennes.

La figure 1 de la planche VII du premier travail de Soudakewitch nous offre à considérer une vue d'ensemble à un grossissement assez fort d'un noyau cancéreux métastatique du foie consécutif à un cancer du pancréas. On y voit (*fig.* 132) la plupart des formes que l'auteur a représentées dans ses autres planches à de plus forts grossissements, et l'on peut surtout se rendre compte du rapport qui existe entre les parasites et les cellules qui les contiennent. On constate ainsi que les pseudo-coccidies de Soudakewitch dépassent rarement le volume d'une cellule néoplasique, qu'il peut y en avoir aussi de beaucoup plus petites, mais que la plupart ont un diamètre à peu près égal à celui des noyaux cellulaires.

Soudakewitch a groupé ses formes de parasite en partant de celle qu'il considère comme la plus simple en allant ensuite aux formes plus compliquées. Dans la reproduction que je donne ici des plus typiques de ses figures, j'ai conservé l'ordre que leur a assigné leur auteur. On peut de la sorte reconnaître que, pour lui, le parasite commence par être un « amas olivaire arrondi de consistance colloïde ». Ce parasite se complique ensuite peu à peu, acquiert un noyau, tantôt multiple. Tous les corps inclus sont entourés d'une capsule à doubles contours. Les phases d'accroissement ou de complication des corps de Soudakewitch sont assez difficiles à décrire, car aucun lien ne les relie les unes aux autres ; on peut cependant les réunir en un certain nombre de types. C'est ainsi que l'absence ou la présence d'inclusions nucléaires permet de distinguer deux groupes principaux. Dans le groupe des corps sans noyaux *à aspect colloïde* on peut distinguer : 1° des formes homogènes ; 2° des formes à prolongements radiés ; 3° des formes contenant dans leur intérieur des parties plus denses et disposées en formes de globules, de rayons, d'étoiles, etc. Toutes ces formes sans noyau sont, d'après Soudakewitch, des formes jeunes des Sporozoaires.

Dans le groupe des formes nucléées, nous trouvons beaucoup plus de complications encore. Les unes, comme celles que représentent ses figures 2, 17, 19, sont presque des noyaux

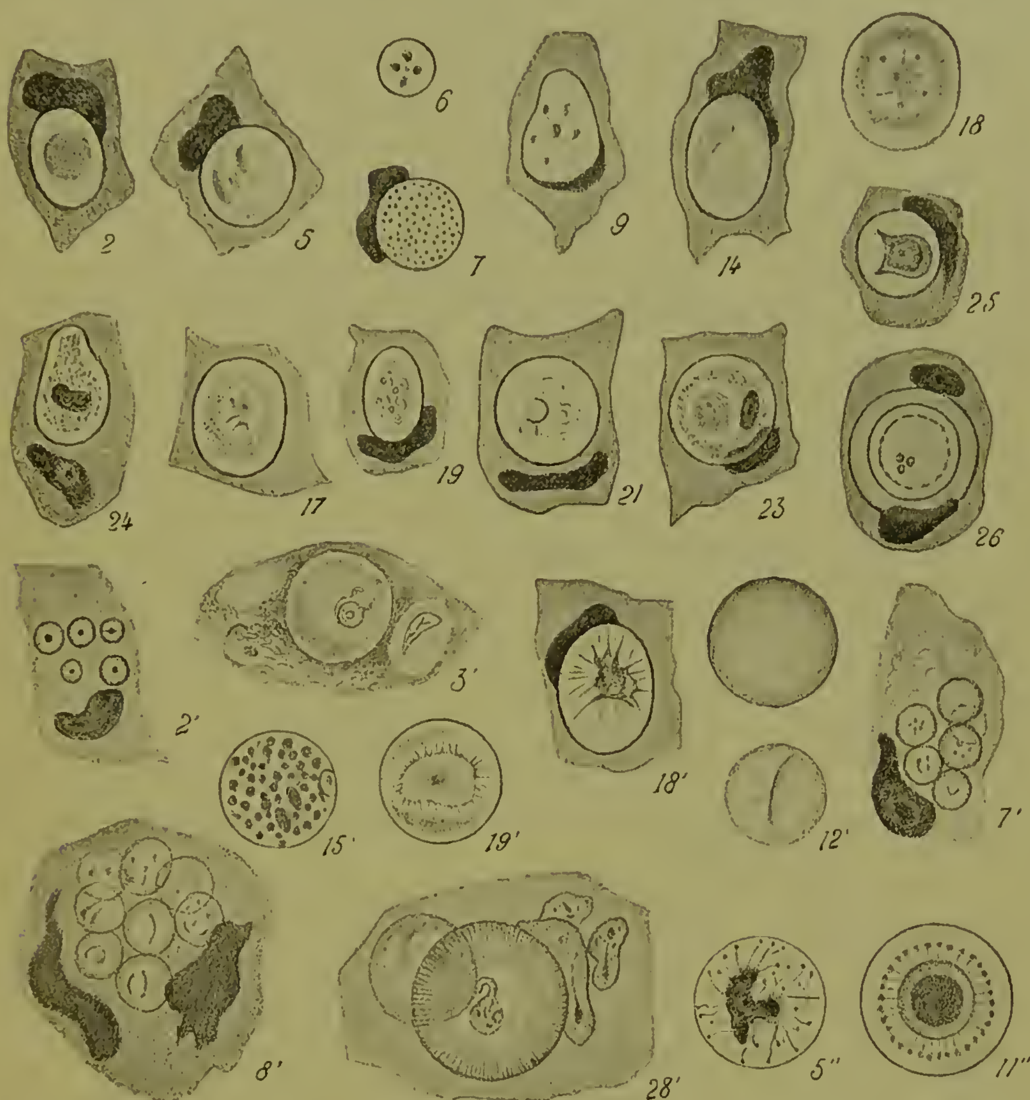


Fig. 133.

Parasites du cancer, d'après Soudakewitch.

I. — *Pl.* V-VII. — Les figures sans indice se rapportent à la *pl.* V, les figures marquées de l'indice ' se rapportent à la *pl.* VI, celles munies de l'indice '' à la *pl.* VII de cet auteur.

cellulaires au début de l'altération; les autres sont étoilées, vésiculeuses, radiées. Quelques-unes, enfin, contiennent des grains réfringents fortement colorés.

Les formes de reproduction ne manquent pas non plus chez

les pseudo-coccidies de Soudakewitch. Ainsi dans la figure 18, pl. XII de son deuxième travail, il représente des inclusions avec figures falciformes; il en est de même dans la figure 22 de la même planche. La figure 5 de la pl. VII de son premier travail représente aussi une autre sorte de spores portées sur de longs filaments.

Dans certains cas, les parasites se montrent en grand nombre dans une même cellule et constituent alors ce que Soudakewitch appelle l'infection multiple. Nous en trouvons des exemples dans les planches VI (*fig.* 7, 8), planche VII (*fig.* 19), de son premier travail, dans la planche XII (*fig.* 7, 17, 21), etc., de son second travail.

Il existait cependant des formes un peu embarrassantes, même pour un partisan convaincu du parasitisme; je veux parler de ces cas où le contenu de la pseudo-coccidie présente l'altération particulière sous l'influence de laquelle les réactifs colorants décèlent l'existence dans les cellules des masses réfringentes, denses, homogènes et colorées d'une façon intense et uniforme, les cas d'hyperchromatie en un mot. Dans un troisième travail, Soudakewitch résout très heureusement la difficulté. Ce sont les parasites eux-mêmes qui sont l'objet du phénomène, et l'hyperchromatie est ici un caractère surajouté purement accessoire.

Disons, pour terminer ce trop court exposé, que pas un instant l'auteur n'a eu l'idée de renverser les termes du problème, de remonter la série de formes parasitaires et de s'assurer que ses organismes nucléés se rattachent insensiblement à la cellule néoplasique elle-même. C'est ce que nous essaierons de faire un peu plus loin, car il semble préférable de donner d'abord un résumé de tous les travaux relatifs aux pseudo-coccidies du troisième type et de les discuter ensuite en même temps.

Très peu de temps après la publication des travaux de Soudakewitch nous voyons paraître ceux de Podwyssowzki (1892) et de Sawtschenko.

Ces auteurs se servent, comme liquide fixateur, du mélange chromo-acéto-osmique de Flemming; ils colorent par la safranine anilinée suivie d'un lavage à l'alcool additionné d'acide

picrique, et leurs recherches portent principalement sur des tumeurs du sein et du testicule. Tandis que SOUDAKEWITCH décrit un assez grand nombre de formes parasitaires dans l'intérieur même du noyau cellulaire, PODWYSSOWZKI et SAWTSCHENKO déclarent ne les y avoir jamais vues ; par contre, ils en auraient rencontré dans les espaces lymphatiques, et à cet endroit les pseudo-coccidies affecteraient surtout la forme de sporocystes, c'est-à-dire de masses plasmiques en voie de multiplication

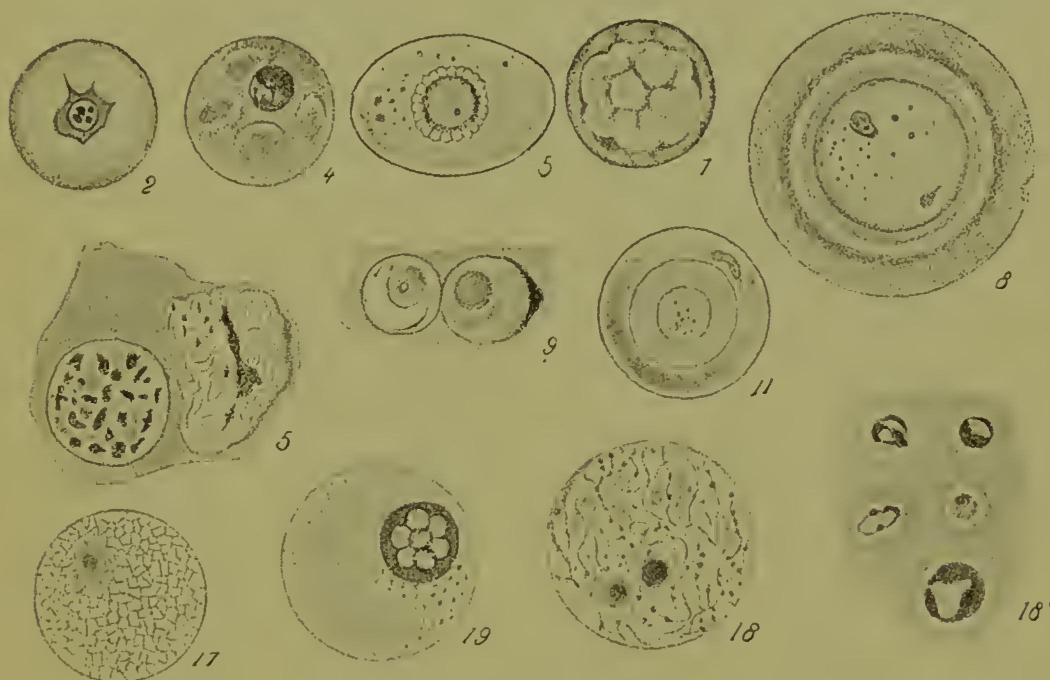


FIG. 134.
Parasites du cancer, d'après SOUDAKEWITCH. II. — *Pl.* XI et XII

endogène. Nous avons déjà rencontré, en étudiant le travail de SOUDAKEWITCH, une assez grande variété de formes de reproduction que l'auteur s'est borné à décrire sans chercher à se rendre compte des caractères un peu disparates qu'elles présentaient ; nous allons en trouver de bien plus nombreuses encore dans les travaux des auteurs dont nous nous occupons actuellement. Commençons par leur première publication. Sur les vingt et une pages qui la composent quatre seulement se trouvent consacrées à la description proprement dite de leurs observations ; celles-ci auraient gagné cependant à être plus longuement traitées, car le sujet en valait d'autant plus la peine

que les matériaux étudiés abondaient en figures éminemment favorables à la confirmation parasitaire et que les planches qui l'accompagnent ne sont remplies que de stades de multiplications isolées ou multiples.

On a vu un peu plus haut que Podwyssowzki et Sawtschenko distinguent leurs pseudo-coccidies, selon leur siège, en intra et extracellulaires. Les premières qui se rencontrent dans le corps des cellules sont généralement de petite taille et atteignent rarement le volume du noyau; les secondes sont, au contraire, le plus souvent volumineuses et se rencontrent dans les espèces lymphatiques.

La plupart des figures intracellulaires présentent la forme de petites masses arrondies encapsulées, contenant dans un protoplasma homogène un ou plusieurs grains de chromatine arrondis ou allongés. Telles sont, par exemple, les pseudo-coccidies de leur figure 2. D'autres fois, les grains de chromatine, au lieu d'offrir la forme ronde, présentent celle de croissants ou de fuseaux disposés équatorialement ou sans ordre, ainsi que le représentent leurs figures 10, 19, d'où ils concluent que ce sont des corps reproducteurs. Dans leur figure 16, nous trouvons un corps « semblable à une coccidie » et contenant soit des sphères soit des croissants de chromatine. Enfin, figure 15, *a* et *b*, se voient deux formes qui sont à peu près analogues à celles qu'a figurées Soudakewitch. J'ai copié aussi exactement que possible dans la figure ci-contre (*fig.* 134) les plus typiques de ces diverses formations intracellulaires. On me permettra de ne pas m'étendre plus longuement ici sur leur description, en imitant la réserve de leurs propres auteurs.

En ce qui concerne les formes extracellulaires je citerai : 1° les formes dites sporocystes; 2° les formes libres de petite dimension. Dans leur figure 22 se trouve un exemple des premières ; pour les secondes, je prendrai comme type leur figure 25 qui nous offre, en raison d'une certaine analogie avec de vrais croissants de Sporozoaires un peu plus d'intérêt. Notons enfin, pour terminer, que la reproduction cellulaire n'est entravée en rien par la présence des inclusions protoplasmiques et que, dans leurs figures 10, 14, 21, Podwyssowzki et Sawtschenko, en représentent divers stades.

Sawtschenko (1892), complétant dans un travail ultérieur les observations faites précédemment, figure des formes qui s'écartent quelque peu de celles de son premier travail et se rapprochent par contre beaucoup de celles décrites par Soudakewitch. Nous reproduisons ici (*fig.* 136) ses figures 4, 9, 10, 14, 16, 17, 18, qui sont les plus intéressantes. On remarquera qu'alors que, dans son premier travail, les corps intra-

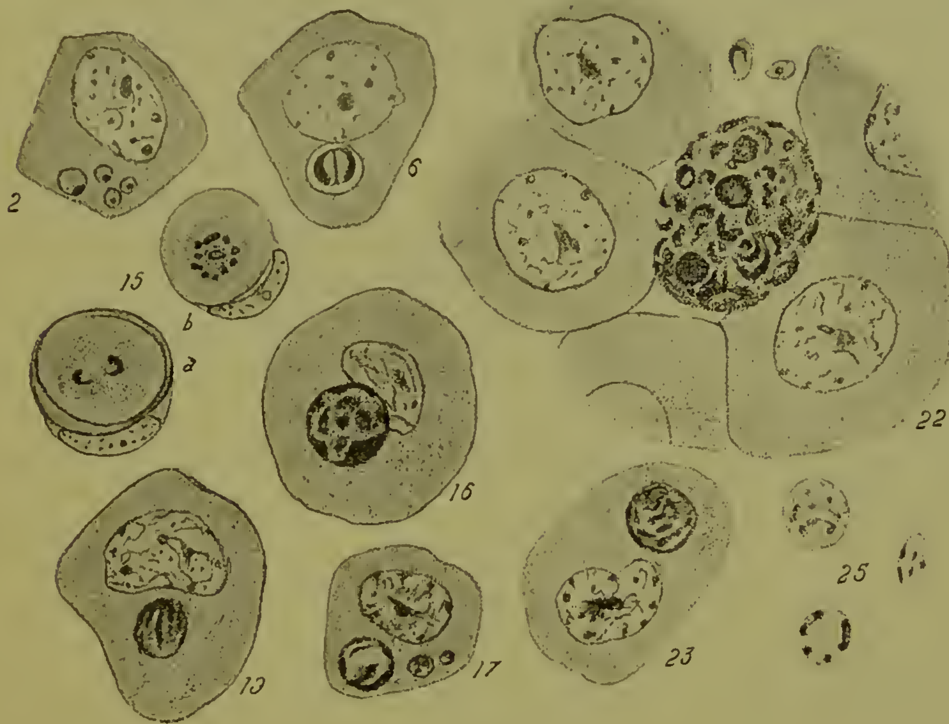


Fig. 135.
Parasites du cancer, d'après Podwyssowzki et Sawtschenko (I. *Taf.* VII et VIII).

cellulaires présentaient un volume beaucoup plus petit que celui du noyau, dans celui-ci, au contraire, ils le dépassent souvent de beaucoup. C'est que dans le premier cas il s'agissait de formations bien différentes de celles qu'il observa plus tard. Toutes ces figures cependant ont un caractère commun sur lequel nous insisterons particulièrement dans la suite, celui de présenter souvent des granulations très fortement colorables par la safranine et les autres couleurs d'aniline, granulations qui affectent alors l'aspect de formations massives, homogènes, et non plus structurées comme des noyaux cellulaires normaux.

Le dernier travail de Podwyssowzki n'étant qu'une réponse aux critiques d'un autre partisan de l'hypothèse parasitaire, M. Foa, sera plus utilement analysé lorsque nous serons parvenus à la partie critique de notre travail et n'apporte aucun fait à la connaissance du sujet.

Résumons maintenant et reprenons l'ensemble des observations publiées soit isolément, soit en collaboration par Podwyssowzki et Sawtschenko. Dans sa réponse à Foa, Podwyssowzki (1892) se défend de considérer les formes qu'il a décrites comme des « Coccidies » ; il fait observer que l'expression semblable à des Coccidies n'est pas du tout la même chose. C'est là un point de terminologie sur lequel nous nous arrêterons d'autant moins que, s'il nous fallait relever les contradictions taxinomiques employées par ceux qui ont décrit des « parasites » dans le cancer, nous risquerions réellement de nous perdre en subtiles discussions. Les uns se sont servis du mot Psorospermie là où il n'y avait aucune raison de l'appliquer; pour les autres l'expression Coccidie est synonyme de Sporozoaire. Il serait puéril de chicaner sur tous ces termes et, lorsque nous parlons de l'origine coccidienne du cancer, nous voulons dire : « Origine étiologique due à des parasites unicellulaires pouvant être classés dans le grand groupe des Protozoaires. » Si l'on ne craignait d'employer un néologisme un peu vague, il serait plus rationnel de désigner le sujet sous le nom plus général d'origine protozoologique. Quoi qu'il en soit, nous n'avons à considérer ici que des faits, et il faut bien reconnaître que leur désignation serait d'une importance minime en comparaison de l'intérêt et de la portée scientifique que présenterait la vérification de leur interprétation dans le sens parasitaire. Revenons donc à ceux que décrivent Podwyssowzki et son collaborateur.

On peut dire que les travaux de ces deux observateurs sont le résultat de recherches effectuées en vue de déceler dans le cancer les stades de multiplication caractéristiques des Sporozoaires. Mais on peut également affirmer que, sauf celles de leurs figures qui ont trait aux sporocystes, toutes les autres ne sont que la fidèle reproduction d'un seul et même processus observé à des états intermédiaires de sa formation, à savoir la dégénérescence cellulaire du noyau, de grains nucléaires isolés

ou de cellules endogènes. Les figures 1, 25, 2, 17-19 prêteraient peut-être, si on les considérait isolément, à une interprétation plus en harmonie avec l'hypothèse dont ils se constituent les défenseurs. Nous verrons tout à l'heure que ce ne sont aussi que des chaînons un peu aberrants d'une série de dégénérescence d'ordre purement pathologique.

Dans une série plus récente de travaux parue en 1895 et 1896, MM. Podwyssowzki et Sawtschenko s'efforcent de défendre la théorie parasitaire du cancer contre les attaques dont elle a



Fig. 136.

Parasites du cancer, d'après Sawtschenko (II. *Taf.* I).

été l'objet et pour cela, abandonnant une bonne partie de leurs parasites, ils se cantonnent dans les formes les plus petites qu'ils ont observées. C'est ainsi, par exemple, que pour M. Podwyssowzki (1896) les petites inclusions vermiformes décrites par Sawtschenko, soit dans son travail de 1892, soit dans celui de 1894, seraient *seules* des parasites manifestes. Telles sont les figures 10 du travail de 1892, les figures 32, 33, 45 de celui de 1896. M. Podwyssowzki rapproche avec raison ces figures de celles de Nils-Sjöbring, de Soudakewitch (voir fig. 133). Si les inclusions coccidiformes du type de Darier, de Korotneff, ne sont que des altérations cellulaires, il n'en est pas de même de ces inclusions beaucoup plus petites qui seraient de vraies Coccidies.

Ayant répondu dans un article de la *Presse médicale* (1896) à cette nouvelle manière d'interpréter la question, je disais que

les défenseurs de la théorie parasitaire du cancer continuaient leur tactique familière et abandonnaient successivement les formes présentées d'abord par eux comme des parasites, pour en présenter d'autres qui n'auraient jamais été observées par leurs prédécesseurs. Dans le cas particulier cependant, je ne pense pas que ce genre de défense puisse être de quelque utilité. J'ai parfaitement vu les inclusions coccidiformes ou vermiformes, de M. Podwyssowzki et Sawtschenko, je les ai étudiées et il m'a été permis de reconnaître que, soit la multiplication endogène suivie de dégénérescence, soit le bourgeonnement nucléaire endo-cellulaire sans division du corps de la cellule, soit enfin le gonflement et la fragmentation du noyau pouvaient donner naissance à des corps identiques à ceux décrits par ces deux auteurs, à ceux des figures 12 et 13 de Nils-Sjöbring et enfin à ceux de Soudakewitch et de Borrel. Je ne puis donc que répéter ici les conclusions que j'avais formulées en 1896 en réponse à l'article de M. Podwyssowzki. « Qu'il me soit permis de revendiquer, sans atténuation d'aucune sorte, la responsabilité de mes premières conclusions et de les maintenir. Le jour où, devant la preuve irréfutable de leur illégitimité, je me verrais conduit à les abandonner, je le ferais nettement et ne saurais, en guise d'explication, me réfugier derrière le malentendu causé par une prétendue dissemblance de formes qui ne peut plus être admise aujourd'hui. »

J'ai déjà signalé comme un des travaux précurseurs des pseudo-coccidies qui nous occupent, celui de Foa paru dans *la Gàzette médicale de Turin*. Le même auteur a repris et complété ses observations dans deux autres publications beaucoup plus détaillées et accompagnées de nombreuses figures. C'est ici le lieu de les étudier en détail, et je m'y arrêterai d'autant plus volontiers que, grâce à l'abondance des formes représentées dans ses planches, l'auteur nous fournira lui-même les matériaux nécessaires à la discussion de sa théorie.

Ainsi que le constate M. Foa (1891), ses organismes parasites correspondent pour la plupart exactement à ceux qu'a décrits Soudakewitch et à ceux que nous retrouverons plus tard dans les travaux de Ruffer, Walker, Plimmer, etc. Fait que nous sommes heureux d'enregistrer, puisqu'il nous permettra d'abré-

ger beaucoup l'examen critique auquel nous devrons nous livrer tout à l'heure. Par contre, il les croit différents de ceux qu'ont décrits Podwyssowzki et Sawtschenko, opinion que je partage en ce qui concerne le premier travail de ces auteurs, mais qui cesse d'être exacte lorsqu'on se reporte au second travail dû seulement à la plume de Sawtschenko. Nous avons vu, en effet, que beaucoup des figures de ce dernier concordaient avec celles données par Soudakewitch.

A l'exemple de ses prédécesseurs, Foa s'est surtout servi comme matériaux d'études de cancers d'origine glandulaire et en particulier de cancers du sein. Il a reconnu, en étendant ses recherches aux épithéliomes pavimenteux et cylindriques, qu'il était beaucoup plus difficile d'y mettre en évidence des inclusions parasitaires. Ses moyens de fixation et de coloration diffèrent quelque peu de ceux employés jusqu'alors; les tissus sont fixés par la liqueur de Flemming, par celle d'Hermann ou encore par une dissolution de sublimé dans le chlorure de sodium. Pour colorer il se sert d'un mélange de safranine et d'hématoxyline qui présenterait l'avantage de teindre en rouge les éléments nucléaires et en bleu les inclusions parasitaires.

Qu'il me soit permis à ce propos de faire une légère remarque. Dans toutes les figures de Foa je trouve bien une cellule, un noyau rouge violacé et une inclusion bleue, mais que ces derniers soient directement en contact avec le protoplasma cellulaire ou qu'ils en soient séparés par une membrane limitante, je ne peux y reconnaître la structure de *la cellule* qu'est un Protozoaire; je n'y vois qu'une masse de constitution homogène dans laquelle ne se distinguent ni un plasma cellulaire, ni un noyau, car on ne peut considérer comme représentant de ce dernier les inclusions jaunes, homogènes et colloïdes, qui sont figurées par Foa dans certaines de ses inclusions pseudo-coccidiennes. En reproduisant les formes les plus typiques de ses parasites, je me suis efforcé d'en rendre la tonalité par des teintes plus ou moins foncées, et l'on peut se rendre compte, même sur ces reproductions, de l'exactitude de mon observation. Si nous admettons que les inclusions de Foa correspondent morphologiquement à un noyau et non à une cellule, serons-

nous fondés à y reconnaître des organismes parasites? C'est ce qu'il me semble, pour ma part, bien difficile d'accepter.

Nous ne suivrons pas M. Foa dans la description qu'il a faite de ses inclusions parasitaires, parce que, pas plus que ses prédécesseurs il n'a pu établir entre elles une filiation qui en rende l'énumération logiquement réalisable, et il sera, je pense, beaucoup plus simple de grouper dans une seule figure ses formes les plus typiques dans l'ordre même qu'il leur a assigné (*fig.* 137). Ainsi que je l'ai fait pour celles de Soudakewitch, je marque sans indice celles qui se rapportent à la planche I de son travail I, et avec l'indice ′ celles qui ont trait à la planche II. Les figures marquées de l'indice ″ se rapportent au travail II. Les premières sont de beaucoup les plus intéressantes en ce qu'elles se rapprochent plus étroitement de la constitution du noyau épithélial, sinon normal, du moins encore suffisamment conservé pour être reconnaissable.

Dans un cancer de l'ovaire, Burchardt (1893) décrit des corps enkystés intracellulaires qui se rapportent à ceux que nous avons figurés d'après Soudakewitch; leur reproduction nous paraît d'autant plus inutile ici que l'auteur n'apporte aucun fait nouveau à l'appui de la théorie qu'il défend. Disons seulement, en passant, qu'à l'exemple de ses prédécesseurs, il considère les inclusions multiples comme une forme de sporulation et que, pour lui, les corps encapsulés sont des kystes de conservation des parasites.

Concurremment aux travaux que nous venons de citer, paraissent une série d'articles de M. Ruffer (1892-93) seul ou en collaboration avec MM. Walker ou Plimmer (1892). Bien que ces auteurs ne reconnaissent point comme parasites toutes les formes décrites comme telles par Soudakewitch, on ne peut s'empêcher de constater, à la lecture de leurs travaux et à l'inspection des planches qui les accompagnent, que ce sont bien les mêmes faits qu'ils ont observés et que leurs contradictions ne portent que sur des questions de détail.

Dans la planche XXIII de leur travail, Ruffer et Plimmer semblent avoir eu surtout en vue les formes dites d'infection multiple qui correspondent aux figures 2′, 7′, 8 de Soudakewitch (voir notre fig. 133). Leurs figures 1 et 2 rappellent presque trait

pour trait quelques-unes de celles de Nils-Sjöbring. C'est pour cela que je crois inutile de reproduire leurs formes qui ne correspondent qu'à des types de pseudo-coccidies déjà connues de nous.

Les descriptions de Ruffer et Plimmer, contenues dans la

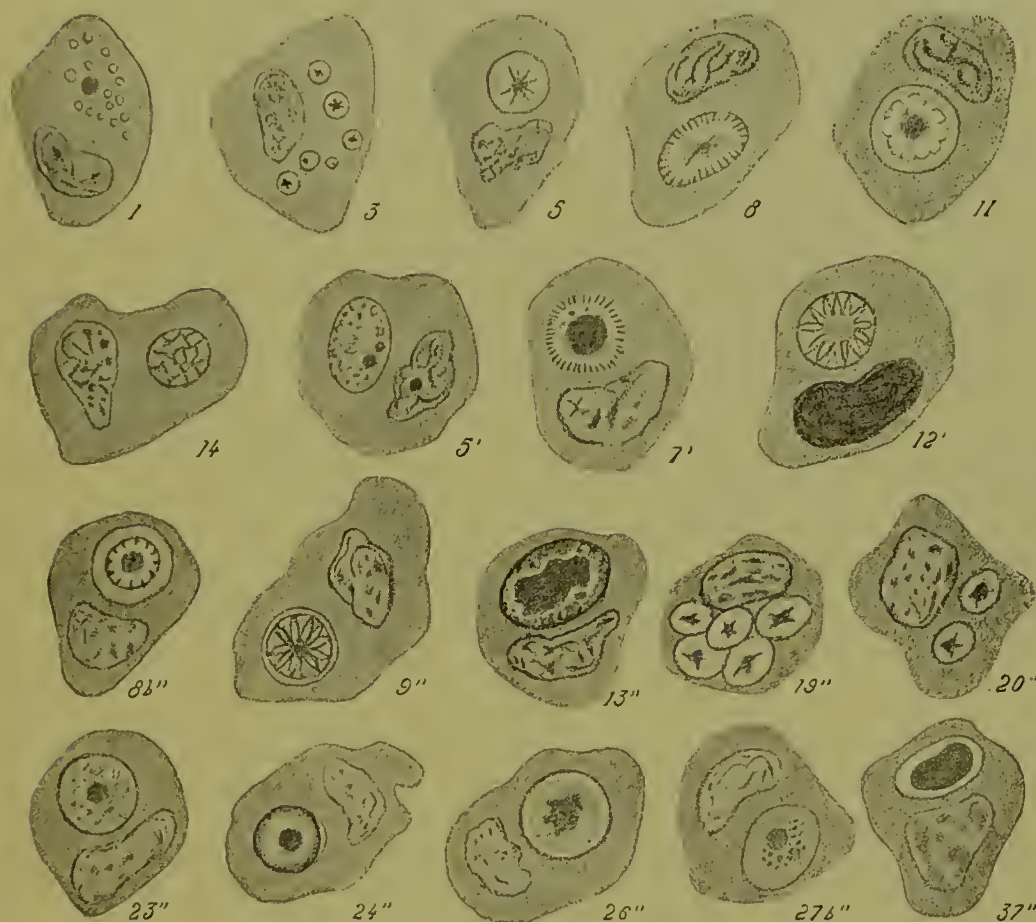


Fig. 137.

Parasites du cancer d'après Foa. Les figures sans indice et celles munies de l'indice ′ sont extraites du *Cent. f. Bakt. Bd.* VII. *Taf.* II et III. Celles qui portent l'indice ″ sont extraites des *Arch. italiennes de biologie*.

suite de leur travail et parues en juin 1893, s'étendent cependant à un plus grand nombre de formes. Indépendamment de celles à infection multiple (*fig.* 5, 6, 32, 35, 49, etc.), ils figurent des inclusions encapsulées qui, pour être d'une coloration différente de celles de Soudakewitch, n'en sont pas moins identiques. On peut également reconnaître dans leur figure 39 une accumula-

tion de leucocytes. Les matériaux de ces auteurs se composent surtout de cancers glandulaires, et leur technique, extrêmement variée comme procédés de fixation aussi bien que de coloration, est empruntée à la plupart des perfectionnements récemment introduits dans la science. Ce qui distingue l'œuvre des auteurs anglais de celles de leurs prédécesseurs, c'est qu'ils considèrent comme erronées toutes les figures à corps falciformes représentées par ceux-ci. Ils ont au moins le mérite de signaler l'absence de signes de division dans les formes qui, pour Soudakewitch et les autres, sont des stades incontestables de multiplication.

Il pourra sembler étrange de voir l'un des premiers contradicteurs de la théorie coccidienne, M. Borrel (1892), rangé ici parmi ses partisans. Tout entier préoccupé de la recherche de la vérité et craignant peut-être de se laisser entraîner hors des bornes de celle-ci par ses premières constatations, Borrel a cru devoir, dans un travail ultérieur, signaler comme *vraisemblablement* parasitaires des formes particulières rencontrées par lui dans un épithéliome malpighien adulte de la région malaire. On conçoit aisément que l'opinion, même dubitatrice, émise par Borrel doive faire l'objet d'un examen approfondi, car naturellement elle émane d'un observateur moins enclin que tout autre à se laisser aller à des déductions entassées en vue de soutenir une hypothèse favorite. Nous donnons ci-contre (*fig.* 138) la reproduction des figures 6-9 que Borrel considère, sinon comme des parasites, du moins comme échappant pour le moment à toute interprétation. On verra plus loin que, si la prudence conseillait fort justement à Borrel une sage réserve, des hasards de préparation plus heureux lui eussent permis d'étendre à ces formes, comme à toutes les autres, ses judicieuses critiques. D'après lui : « il ne peut être question ici de formations cellulaires endogènes, de dégénération de leucocytes introduits dans la cellule, etc. ».

« L'hypothèse de M. Malassez me paraît les expliquer de la façon la plus satisfaisante.

« Ce sont évidemment de pareilles figures qu'a décrites et dessinées M. Soudakewitch sous le nom de cellules à parasites multiples, « Mehrlings Infection ».

Cette dernière phrase de Borrel nous permet déjà de pressentir quelle peut être l'origine des corps qui l'ont intrigué, elle nous permet en tout cas de les réunir aux « Mehrlings Infection » de Soudakewitch dont j'ai très bien pu suivre la formation cellulaire.

Pour compléter enfin ce qui a trait aux pseudo-coccidies du type de Thoma et Nils-Sjöbring, nous devons nous arrêter un instant aux formes de Busse, de San-Felice et de Roncali, formes décrites, ainsi que nous l'avons vu plus haut, sous le titre de *Blastomycètes* ou *Saccharomyces*, mais qui, en dépit de leur nouvelle interprétation, ne sont autre chose que celles dont nous discutons actuellement la nature. Bien que je n'aie pu, faute d'espace, représenter, comme je l'ai fait pour celles des auteurs précédents, les figures de ces auteurs, je dois néanmoins en tenter l'homologation en priant le lecteur de se reporter à leurs travaux originaux. Prenons, par exemple, la planche de M. Roncali publiée dans les *Annales de Micrographie* de 1895 ; ses figures 16, 18, 20, 23 ne se rapportent-elles pas exactement à celle de ma planche IV (fig. 70)? Sa figure 17 n'est-elle pas une forme d'altération nucléaire analogue à ma figure 78. Les nombreux petits corps ronds intracellulaires non nucléés de ses figures 35, 41-43, ne trouvent-ils pas leurs analogues dans mes figures 83, 84, 87 ? Comparées à celles de Podwyssowzki, Sawtschenko, Foa et d'autres auteurs, ses figures présentent une si étroite



Fig. 138.

Éléments d'origine douteuse et peut-être parasitaire, d'après Borrel (*Évolution cellulaire et parasitisme dans l'épithélioma. Pl. II*). Observés dans un épithéliome de la région malaire. Des trois figures de droite la supérieure (*fig.* 6 de Borrel) contient un corps coloré, la médiane (*fig.* 7) des granulations cornées et l'inférieure (*fig.* 8) des inclusions cornées avec grains chromatiques centraux. Il en est de même de la grande figure de gauche (*fig.* 9 de Borrel).

ressemblance qu'il faut, ou bien admettre dans les tumeurs une invraisemblable variété de formes apparaissant successivement aux nouveaux observateurs qui en abordent l'étude, ou bien une mésintelligence complète entre ceux qui en tentent l'interprétation.

En ce qui concerne les travaux de M. San-Felice, il y a lieu d'y distinguer ce qui a trait à ses intéressantes observations touchant l'action pathogène réelle de certaines Levûres et ce qui touche à l'histoire des tumeurs proprement dites. Ici encore nous nous heurtons à des erreurs de définition et nous nous trouvons en présence d'observateurs qui étendent le sens du mot « tumeur » à une foule de productions parasitaires et concluent ensuite au parasitisme des « néoplasmes ». Il convient donc d'imiter la sage réserve de Curtis et de spécifier que l'expression de tumeur appliquée aux productions de saccharomycoses, naturelles ou provoquées, n'implique nullement l'idée de parenté histologique avec les tumeurs proprement dites. Ceci une fois admis, nous pouvons conclure que s'il existe des affections causées par les Levûres, les formes trouvées dans les cancers épithéliaux se rapportent non à des organismes végétaux de cette catégorie, mais aux corps pseudo-coccidiens du type de Thoma et de Nils-Sjöbring.

J'arrête ici l'exposé des travaux qui ont trait aux pseudo-coccidies de Thoma et de Nils-Sjöbring, parce que ceux que nous venons d'énumérer représentent les plus complets qui aient été tentés sur le sujet. On voudra bien me pardonner de passer sous silence ceux qui se sont contentés, comme Nœggerath, J. Clarke, Nepveu, de résumer la question ou d'y apporter, sinon des faits, du moins quelques figures nouvelles, mais identiques à celles de leurs prédécesseurs. Avec les pseudo-coccidies de Soudakewitch, de Foa, de Podwyssowzki et Sawtschenko, de Ruffer et ses collaborateurs, nous possédons toute la série des formes susceptibles d'être interprétées dans le sens parasitaire, et je crois préférable de limiter à celles-ci notre énumération, sans nous encombrer de travaux certainement intéressants, mais purement confirmatifs.

CHAPITRE XXVI

Étiologie parasitaire. — Sporozoaires (*suite*).

Discussion des pseudo-coccidies du type de Thoma et de Nils-Sjöbring. — Altérations cellulaires qui y correspondent. — L'encapsulement est une forme d'altération cellulaire. — Dégénérescence hyaline ou colloïde. — Coexistence de cette dégénérescence avec les formations cellulaires endogènes et le bourgeonnement nucléaire. — Pseudo-coccidies du type de Russell.

Les faits morphologiques sur lesquels est basée l'interprétation des formes pseudo-coccidiennes du type de Thoma et de Nils-Sjöbring nous offrent une complexité beaucoup plus grande que celle des pseudo-coccidies étudiées précédemment. Pour les bien comprendre, pour saisir d'une façon claire leur enchaînement et leur origine, on se voit obligé d'envisager les phénomènes normaux aussi bien que les processus pathologiques dont les cellules glandulaires sont le siège. Alors seulement, et à cette condition expresse, l'observateur s'échappe de l'impasse où l'enferment les partisans de l'hypothèse parasitaire dont, il ne faut point l'oublier, le principal raisonnement consiste à démontrer que les corps observés par eux ne présentent aucun lien d'origine avec les cellules constitutives du néoplasme, sont forcément des éléments étrangers à celui-ci et sont *par conséquent* des parasites.

Parmi les pseudo-coccidies dont nous venons d'esquisser brièvement l'histoire, il en est d'abord un certain nombre qui ne sont que des noyaux cellulaires en voie de régression pure et simple. Il en est même où le processus régressif est si peu accentué que l'on hésite à décider lequel des deux noyaux contenus dans une même cellule pourrait être pris pour un parasite.

Tel est le cas pour la figure 5 de la planche II du travail II de Foà. Le plus souvent, cependant, l'altération est plus accentuée et s'accompagne de phénomènes anormaux dont le plus remarquable est la formation autour du noyau ou de la cellule d'une membrane d'enveloppe plus ou moins épaisse. Là ne se bornent malheureusement pas les figures auxquelles peuvent donner lieu ces altérations. Si l'on peut en distinguer un petit nombre de principales susceptibles d'exister isolément, la plupart du temps elles se combinent les unes avec les autres ; elles coexistent et s'entremêlent si bien que la description en devient assez difficile. Commençons donc, pour nous orienter, par apprendre à connaître les formes essentielles de ces altérations ; après quoi nous pourrons plus facilement analyser les diverses configurations auxquelles donne lieu leur coexistence dans un même élément épithélial néoplasique.

La cellule épithéliale peut simplement s'entourer d'une membrane d'enveloppe en conservant des caractères rigoureusement identiques à ceux des cellules qui l'environnent. J'ai figuré (pl. IV, *fig.* 57, 58) deux de ces cellules prises dans un carcinome du sein où on les trouvait, d'ailleurs, assez abondamment. Ce fait suffirait à prouver que la présence d'une membrane d'enveloppe autour d'une cellule ne permet point à elle seule de lui assigner une nature parasitaire, ainsi qu'ont semblé le croire les partisans de l'hypothèse coccidienne. Il importe avant tout de placer ces cellules *enkystées* à la tête de la série des formes pseudo-coccidiennes pour en saisir la vraie nature.

La formation d'une membrane d'enveloppe ne s'effectue pas seulement autour de cellules isolées et nettement différenciées, elle peut se rencontrer autour de cellules endogènes incluses dans une cellule même ainsi que je le représente (pl. V, *fig.* 98, 100, 105); elle peut même se voir autour du noyau lui-même, autour du nucléole ou autour d'un globe colloïde intranucléaire ou intracellulaire (pl. V, *fig.* 94).

Que la cellule, le noyau ou le nucléole des cellules néoplasiques soient entourés d'une membrane d'enveloppe ou qu'ils en soient, au contraire, dépourvus, l'on y constate toute une série d'altérations dont la nature est variable et totalement différente.

L'altération la plus fréquente, celle qui a prêté le plus complètement à l'interprétation parasitaire, c'est la dégénérescence hyaline ou colloïde survenant soit seule, soit concurremment à l'encapsulement. La plupart des types de Soudakewitch se rapportent à cette forme. En employant le terme de dégénérescence hyaline ou colloïde, j'entends simplement parler de la formation, aux dépens d'une partie de la cellule ou de sa totalité, d'une substance homogène claire, peu colorable par les réactifs nucléaires, susceptible de prendre plus ou moins intensement la même coloration que le protoplasma lui-même. Je ne peux la définir au point de vue chimique, pour la bonne raison que les substances dites hyalines sont encore peu connues et très probablement de composition extrêmement variable ; mais tout porte à croire qu'il s'agit là d'une substance analogue à celle qui constitue les granulations zymogènes des cellules glandulaires normales et évoluant physiologiquement. Or, la production de cette matière hyaline au sein des cellules du carcinome peut affecter les formes les plus diverses. Elle a lieu quelquefois aux dépens d'une transformation de la cellule tout entière. Le protoplasma de celle-ci devient clair et homogène de granuleux qu'il était primitivement ; il prend une apparence cornée et, le plus souvent, lorsque le phénomène s'accompagne d'encapsulement, l'on voit le protoplasma cellulaire se rétracter et abandonner la paroi de sa membrane d'enveloppe. Le noyau subit aussi la même dégénérescence, mais sa matière chromatique se comporte de façon quelque peu différente, selon les cas. Tantôt on la voit se résoudre en grains de moins en moins colorables et disparaître complètement, cas auquel nous nous trouvons en présence d'un globule hyalin à peu près homogène ; tantôt, au contraire, elle se raréfie en conservant encore la forme primitive de noyau ou en affectant des dispositions symétriques, radiées, réticulées, etc. Tantôt, enfin, elle semble se condenser en un certain nombre de globules facilement colorables, épars dans le noyau complètement dégénéré, ou bien former autour de celui-ci des calottes, parties de sphères, vivement colorables et dont la coupe optique donne l'impression de croissants ou de corps falciformes.

Ce qui démontre bien clairement la relation de toutes ces

formes avec la cellule épithéliale, c'est la présence souvent très abondante de cellules dont une des parties seulement a subi la dégénérescence hyaline, tandis que tout le reste conserve sa constitution normale et se reconnaît à première vue pour un élément épithélial.

On observe fréquemment dans les tumeurs épithéliales embryonnaires des productions de ce genre (pl. III, *fig.* 51-54) qui, pour n'être pas coccidiformes, n'en servent pas moins à éclairer l'origine des pseudo-coccidies.

Mais la dégénérescence hyaline ou colloïde peut exister sous une forme beaucoup plus simple encore et se montrer à nous sous forme de boules homogènes totalement dépourvues de structure, éparses dans le noyau ou dans le corps cellulaire. On voit, par exemple (*fig.* 77), une cellule polygonale à protoplasma normal dont le noyau ne contient qu'un seul globule colloïde. Ce globule a envahi tout l'espace primitivement occupé par le noyau ; il en a refoulé périphériquement la substance chromatique, et celle-ci n'est plus représentée que par une zone mince qui revêt le corps colloïde. Dans un autre cas (*fig.* 99), cellule et noyau sont frappés de la même dégénérescence ; le noyau s'est séparé du corps cellulaire, et l'on trouve des vestiges de sa matière chromatique épars sous forme de grains colorés abondants, surtout vers sa périphérie.

Au lieu d'un seul globe intranucléaire, nous en trouvons parfois un grand nombre qui, en s'accroissant, refoulent entre eux la matière chromatique, de façon à la transformer en un véritable réticulum. Tel est le cas de la cellule représentée (*fig.* 74), et qui contient, en outre, un certain nombre de grains analogues dans son protoplasma. Enfin (*fig.* 94), nous trouvons une cellule à peu près normale, mais contenant un grain colloïde isolé et comme encapsulé dans l'épaisseur même de son noyau.

Les transformations que subissent le cytoplasme et le nucléoplasme, en passant à l'état de matière colloïde, sont des plus intéressantes à étudier et affectent parfois des formes bien faites pour tromper l'observateur qui les étudie isolément sans chercher à en surprendre la filiation. C'est ainsi que, très fréquemment, quand la cellule s'est encapsulée, son protoplasma, au lieu

de se rétracter uniformément, contracte avec la capsule quelques points d'adhérence et s'étire en longs filaments radiés qui donnent au contenu de la cellule un aspect amœbiforme (*fig.* 59, 61). Mais, suivons le phénomène dans son mode d'évolution, considérons d'abord la cellule épithéliale encapsulée dont le protoplasma nous offre une structure nettement radiée (*fig.* 60); passons de là à la cellule dont le contenu se contracte en conservant un peu de cette structure primitive, et nous verrons clairement les liens qui unissent ces formes les unes aux autres.

La plupart du temps, lorsqu'une cellule néoplasique contient deux noyaux ou qu'elle renferme une ou deux cellules-filles nées par formation endogène, l'altération respecte l'un des éléments, tandis qu'elle attaque l'élément voisin. Il se produit alors, par suite des inégalités d'accroissement, des déformations, des compressions réciproques, d'où résulte toujours le moulage de l'un des éléments sur l'autre. D'où formation de noyaux, en croissant, qui coiffent souvent les éléments encapsulés, noyaux dont on reconnaît encore nettement la nature épithéliale (*fig.* 67, 98, 105).

Telles sont, dans leurs traits les plus généraux, les principales formes que peut affecter la dégénérescence colloïde; mais il s'en faut de beaucoup que ce soient là les seuls faits pathologiques susceptibles d'en imposer dans les cancers pour des pseudo-coccidies. Il nous reste encore à envisager un grand nombre d'autres productions qui se peuvent trouver à l'état simple, mais qui très fréquemment aussi se compliquent elles-mêmes accessoirement de dégénérescence colloïde. Je veux parler, d'une part, des noyaux bourgeonnants et de toutes les formes secondaires qui en dérivent; d'autre part, des cellules endogènes qui ne sont souvent qu'une complication du bourgeonnement nucléaire ; et, en dernier lieu enfin, des phénomènes encore obscurs qui accompagnent ou qui suivent la dégénérescence intracellulaire du noyau, sa mort et sa disparition au sein même de l'élément qui le contenait primitivement. Si l'on réfléchit, ainsi que je le faisais observer tout à l'heure, que toutes ces manifestations de la vie pathologique de la cellule cancéreuse se trouvent exceptionnellement à l'état d'isolement, que presque toujours au contraire elles se surajoutent les unes

aux autres, l'on se fera une idée de la complexité des formes qui peuvent en résulter et de la difficulté que l'on doit éprouver à leur assigner à chacune une place et une origine déterminées.

L'étude des noyaux bourgeonnants, que l'on rencontre en si grande quantité dans certaines formes de carcinomes glandulaires, est bien plus intéressante que celle de la dégénérescence hyaline, en ce sens qu'elle nous permet de reconnaître un mode pathologique d'évolution cellulaire également propre aux cellules normales de l'organisme. Soigneusement observée par Arnold et par Borrel, cette forme de cellules nous présente cependant bien des points encore obscurs relatifs à ses origines et à sa multiplication dans l'état pathologique. Ce n'est ici le lieu ni d'en retracer complètement l'histoire, ni d'en exposer toute l'organisation (voy. ch. v); je me bornerai à signaler les faits qui se rapportent au sujet dont nous nous occupons.

A l'état pour ainsi dire adulte et lorsqu'une cellule à noyau bourgeonnant se voit au stade quiescent, elle ne nous offre rien de particulièrement remarquable, puisqu'on ne peut la confondre avec quelque forme de parasite que ce soit ; le tableau ne tarde pourtant pas à se transformer quand, parvenue au terme ultime de sa carrière, elle meurt en présentant des phénomènes de dégénérescence.

Il importe ici d'ouvrir une parenthèse et de nous souvenir encore une fois que, si à l'état normal le sort de la cellule épithéliale est d'être rejetée hors de l'organisme dès qu'elle lui devient inutile, dans les néoplasmes, au contraire, son existence tout entière se passe dans l'épaisseur même des tissus qu'elle contribue à former, et que bon gré mal gré elle y demeure après sa mort en subissant des processus dégénératifs d'ordre variable, mais cependant en harmonie avec sa première origine. Les cellules à noyaux bourgeonnants n'échappent pas à cette règle.

Nous avons vu que, dans les cellules encapsulées à noyau simple, celui-ci subissait une dégénérescence particulière d'où résultait la destruction progressive de sa matière chromatique et sa disparition partielle ou totale. Le même fait se produit pour les cellules à noyau bourgeonnant. Celui-ci se fragmente en un nombre parfois considérable de noyaux secondaires plus

petits, de forme généralement arrondie (*fig.* 89, 91, 92, 100), et chacun de ces noyaux secondaires devient le siège de phénomènes régressifs simples ou compliqués. Lorsque la régression s'effectue sous sa forme la plus simple, l'ensemble des noyaux secondaires pâlit peu à peu, perd sa colorabilité et n'offre bientôt plus qu'un amas de sphérules clairs où se distinguent encore de-ci de-là quelques vestiges chromatiques.

Les phénomènes régressifs n'offrent pas toujours à beaucoup près la même simplicité, et nous y retrouvons toute une série d'altérations parallèles à celles que nous venons de décrire pour les noyaux simples. Chacun des noyaux de fragmentation peut s'entourer d'une capsule épaisse et subir la dégénérescence colloïde ; il peut être le siège d'une hyperchromatie qui, frappant surtout le nucléole, donne alors l'illusion d'un grand nombre de sphérules indépendants contenant un noyau fortement colorable. Ces modes d'altération nous sont connus et nous n'avons pas à y revenir ; qu'il nous suffise de dire que par son processus dégénératif, le noyau bourgeonnant se décompose en un grand nombre de noyaux simples dont l'évolution pathologique continue ensuite sous les formes habituelles.

La cellule à noyau bourgeonnant ne constitue pas une espèce à part nettement caractérisée comme un élément spécial plus ou moins abondant dans telle ou telle forme de carcinome. Pour la commodité de nos descriptions, nous prenons l'habitude de donner ce nom aux cellules de grandes dimensions dont le noyau nous offre des lobulations accentuées et nombreuses ; mais, en fait, entre une telle cellule et la cellule la plus simple d'un carcinome, il existe toutes les transitions. On ne doit point alors s'étonner de ce que certaines cellules de taille relativement moyenne, pourvues d'un ou de deux noyaux assez simples, évoluent ultérieurement comme des cellules de grande taille à noyaux franchement bourgeonnants. Très souvent, en effet, dans de telles cellules on voit l'un des noyaux subir la dégénérescence par fragmentation en noyaux secondaires, tandis que l'autre noyau demeure entier, continue à évoluer ou subit de son côté une dégénérescence hyaline totale.

Bien que le bourgeonnement nucléaire aboutisse souvent chez les grandes cellules du carcinome à la production de cel-

lules-filles intranucléaires, on ne peut considérer, je pense, la multiplication endogène comme indissolublement liée à la présence de grandes cellules à noyaux bourgeonnants. Très souvent, en effet, on assiste à la formation endogène d'une cellule-fille dans un élément de petite taille et à noyau simple, fait qui confirme peut-être la parenté étroite entre les deux sortes de cellules, mais qui nous autorise, par contre, à considérer la multiplication endogène en elle-même. J'aurai d'ailleurs très peu de choses à dire en ce qui concerne son rôle dans la production des pseudo-coccidies. Je ne pense pas qu'il soit venu à l'esprit d'aucun observateur de nier la réalité de cette forme de multiplication ; les partisans de la théorie coccidienne se bornent à affirmer qu'il ne faut pas la confondre avec les parasites. Lorsque la cellule-fille conserve les caractères de cellule épithéliale, elle est pour eux cellule endogène ; lorsque plus tard elle dégénère et meurt, elle devient Coccidie. La cellule endogène subit les mêmes altérations que les cellules indépendantes du carcinome et, si les figures qui en résultent sont plus compliquées, cela tient à son siège intracellulaire, et il est évident qu'il sera parfois impossible de discerner à propos d'un globe colloïde contenu à l'intérieur d'une cellule s'il dérive de l'altération totale d'une cellule endogène ou de celle d'un noyau cellulaire. La question dépend uniquement du degré de conservation des éléments dégénérés et ne présente pas un grand intérêt, si l'on admet l'altération.

Pour en finir avec les diverses formes d'inclusions cellulaires susceptibles d'être interprétées dans le sens parasitaire, je dois parler d'un mode de fragmentation nucléaire assez fréquent dans les cellules carcinomateuses et qui semble lié tantôt à un processus dégénératif, tantôt à un mode anormal de multiplication. Très souvent, en effet, l'on se trouve en présence de petites granulations isolées ou confluentes, présentant toutes les réactions de la chromatine et qui sont ou libres dans le protoplasma cellulaire ou isolées de celui-ci par une zone claire et une mince membrane limitante.

Dans un grand nombre de cas, il est aisé de suivre l'origine de ces granulations ; elles résultent d'une sorte de pulvérisation du noyau et de la résolution de sa matière chromatique en fines

granulations qui sont destinées à disparaître par résorption. C'est là un processus évolutif qui n'est point particulier aux cellules du carcinome ; nous en trouvons des exemples jusque dans le noyau de certains Protozoaires, et M. Balbiani a montré que les vieux grains nucléaires du *Stentor polymorphus*, après la conjugaison, disparaissent par un processus tout à fait identique.

En ce qui concerne les grains isolés, les chromosomes présents dans quelques cellules et surtout dans les cellules en division anormale, il y a lieu d'en distraire, d'abord, les cellules migratrices facilement reconnaissables à la forme particulière de leur noyau. Ceux qui restent après cette élimination reconnaissent très probablement pour origine des grains chromatiques aberrants demeurés dans le protoplasma après la division et qui auraient échappé à l'action directrice des fuseaux achromatiques. Très probablement aussi les petits corps isolés du protoplasma cellulaire par une membrane limitante ne sont que des fragments de noyaux émanant par un bourgeonnement très limité du noyau cellulaire.

Telles sont, brièvement résumées, les principales formes d'altération ou, mieux, d'évolution pathologique de la cellule épithéliale. Le tableau que j'en ai tracé est forcément très écourté ; peut-être serait-il insuffisant pour entreprendre la discussion qui va suivre, si nous n'avions la ressource de renvoyer le lecteur aux planches qui accompagnent notre travail, mais nous espérons qu'en s'aidant de celles-ci et de l'explication qui les accompagne, il voudra bien suppléer à la brièveté des descriptions que nous ne pouvions allonger outre mesure sous peine de nous perdre dans les détails.

Est-il possible de faire entrer, dans le cadre des altérations cellulaires que nous venons de passer en revue, les inclusions cellulaires élevées au rang de Sporozoaires par Soudakewitch, Podwyssowzki et Sawtschenko, Foa et d'autres auteurs ? C'est ce que je vais à présent tenter de réaliser.

Si l'on compare les figures des principaux auteurs qui se sont occupés de l'hypothèse parasitaire, on s'aperçoit bientôt qu'ils ont eu en vue des formes passablement hétérogènes ; d'où la nécessité où nous nous trouvons de les discuter isolé-

ment. Pour Soudakewitch, par exemple, nous voyons que le caractère principal de tous ses parasites est de présenter une membrane d'enveloppe ; nous voyons aussi qu'à de rares exceptions près ses organismes intracellulaires atteignent ou dépassent le volume du noyau cellulaire. Seules ses figures dites d'infection multiple échappent à cette règle. Les parasites de Foa, au contraire, de même que ceux de Podwyssowzki et Sawtschenko, ne sont pas toujours encapsulés. Nous mentionnerons cependant ceux représentés par ces derniers auteurs dans leurs figures 15, *a*, *b* (voyez notre figure 135), et qui correspondent exactement au type de Soudakewitch.

L'encapsulement est-il un caractère qui puisse servir à distinguer le parasite de la cellule cancéreuse qui le contient? Nous avons vu plus haut que des cellules manifestement épithéliales, douées de tous les attributs de leurs congénères, pouvaient présenter ce phénomène (pl. IV, *fig.* 57, 58); nous avons vu également que la formation d'une membrane pseudo-kystique pouvait se rencontrer non seulement autour d'une cellule indépendante ou endogène, mais encore autour d'un noyau, voire même d'une boule colloïde homogène. Il semble donc rationnel d'éliminer l'encapsulement en tant que caractère distinctif de l'organisme parasite. Les pseudo-coccidies de Soudakewitch présentent-elles quelques-uns des caractères, je ne dirai pas d'un Sporozoaire, mais d'un Protozoaire ? D'après tout ce que nous connaissons de ces êtres pris dans n'importe quelle classe de parasites unicellulaires, nous savons qu'ils représentent morphologiquement une cellule avec son noyau et son protoplasma. Or, sur la totalité des formes décrites par Soudakewitch et sur des pièces parfaitement traitées, irréprochables comme technique, nous en trouvons une bonne moitié au moins qui ne sont constituées que par une masse claire, homogène, *colloïde* selon l'expression même de l'auteur, avec des différenciations si variées qu'il est impossible d'y voir les traces de l'évolution d'un organisme. Au contraire, si nous comparons sa figure 2 à notre figure 78, sa figure 23 à notre figure 79, sa figure 28' à notre figure 100, etc., nous nous trouvons en présence d'une identité morphologique si complète qu'il est presque impossible de ne pas admettre que nous avons bien affaire aux mêmes

figures dont l'interprétation seule est quelque peu différente; si dans mes figures l'on reconnaît des stades successifs d'une même évolution pathologique et non un parasite indéterminé, il sera vraiment bien difficile de ne pas identifier ces figures à celles que donne Soudakewitch, et alors où finit l'altération, où commence le parasitisme?

Dans son premier travail, les figures de sa planche I jusqu'à la 21e exclusivement représentent des boules colloïdes encapsulées plus analogues à celles que j'ai représentées dans mes figures 58-79. Ces boules présentent, il est vrai, des différenciations radiées, concentriques, filiformes, etc., qui rappellent de loin la forme de certaines Coccidies enkystées en voie de sporulation; mais, si on les compare entre elles, on s'aperçoit vite qu'il n'y a là qu'un lien schématique réunissant les altérations totalement différentes de l'organisation, non d'un Protozoaire, mais d'une cellule vivante. Le Protozoaire qui se multiplie dans un kyste se conduit comme une cellule qui se divise, et, avec la technique employée par Soudakewitch, on devrait y déceler un ou plusieurs noyaux. Si l'on joint à cela que nous trouvons côte à côte des altérations manifestement cellulaires qui ont exactement les mêmes caractères, on reconnaîtra que l'hypothèse de Soudakewitch est basée sur des données un peu bien incertaines et sur des déductions trop hâtives.

Il convient, d'ailleurs, de remarquer que Ruffer et ses collaborateurs sont eux-mêmes d'avis que les figures qu'il décrit dans son second travail (pl. XII, *fig.* 5, 18, 22) comme des corps falciformes ne sont point de véritables spores. « La figure 5 se rapporte, d'après nous, aux corps chromatiques souvent présents dans les parasites, tandis que ses figures 18 et 22 ne sont pas du tout de nature parasitaire. »

Les observations qui précèdent pourraient s'appliquer avec autant de justesse à presque toutes les figures du travail de Podwyssowzki et Sawstchenko. Selon nous, elles correspondent à des phénomènes d'hyperchromatie et, si l'on y voit des apparences de corps falciformes, cela tient à ce que la matière chromatique refoulée vers la périphérie du noyau et irrégulièrement segmentée présente la forme de calottes colorées dont la coupe optique figure naturellement des croissants. J'ai représenté dans

ma planche IV, figures 85-88, quelques-unes de ces altérations nucléaires.

Fidèle cependant à la règle que je me suis tracée, je me ferai un devoir de signaler à ce propos l'opinion des partisans de l'hypothèse parasitaire sur les corps falciformes découverts dans le cancer. D'abord, Ruffer et Plimmer, après avoir critiqué les corps falciformes de Soudakewitch, ajoutent qu'ils ressemblent en beaucoup de points à ceux de Podwyssowzki et de Sawstchenko. M. Metchnikoff lui-même, dans une revue d'ensemble sur le sujet, fait observer que tout ce que les auteurs ont considéré comme des corps falciformes ne peut en aucune façon être comparé aux productions analogues des Coccidies ou des Sporozoaires en général. Il les considère comme des dégénérescences chromatiques du noyau des cellules cancéreuses. « They may be designated as pseudo-crescents, just as in cancers (especially in epitheliomata), it is necessary to distinguish pseudo-coccidia, so often confounded with formations really analogous to sporozoaria. »

Foa ne semble point admettre non plus les corps falciformes de Podwyssowzki et Satwschenko.

L'opinion de tous ces observateurs, rapprochée de celle des contradicteurs de l'hypothèse parasitaire, en même temps que l'étude des phénomènes de la dégénérescence nucléaire dans le cancer, nous permettent en conséquence de conclure sans trop de présomption à une interprétation erronée des corps que Metchnikoff lui-même appelle des pseudo-croissants.

Nous avons vu plus haut que Sawtschenko avait publié seul un second travail sur les parasites du cancer. Un grand nombre des formes qui y sont figurées se rapportent à celles de Soudakewitch que nous avons discutées assez longuement pour nous dispenser d'y revenir ici. Les figures 1, 6, 12 représentent des formes d'infection multiple avec ou sans hyperchromatie ; ses figures 14-16 sont des cellules endogènes encapsulées en voie d'altération comparables à nos figures de la planche IV. Enfin, nous trouvons dans les figures 17-19 des fuseaux avec spores qui correspondent à des accidents hyperchromatiques légèrement schématisés.

Le trait principal des observations de Foa, c'est que, par

l'emploi de l'hématoxyline et de la safranine combinées, il met en évidence dans les cellules cancéreuses deux sortes de productions chromatophiles. L'une, la plus safranophile, est considérée comme le noyau cellulaire; l'autre, plutôt hématoxylophile, correspond au parasite. Et alors, partant de cette donnée, il décrit comme des détails morphologiques particuliers aux parasites les différentes structures des corps hématoxylophiles.

Il convient tout d'abord d'observer que le fait de la différence d'action des réactifs ne suffit pas pour assigner à un corps coloré en rouge le nom de noyau, et à un corps coloré en bleu celui de Sporozoaire. Chacun sait que la cellule cancéreuse est le siège soit en partie, soit en totalité de modifications constantes qui dépendent surtout de l'âge qu'elle a atteint et du point d'évolution auquel elle est parvenue quand on l'observe. Que ses noyaux se colorent en bleu ou en rouge, selon leur âge ou leur degré d'altération, c'est là un fait qui n'a rien de surprenant, et que Kosinski (1892) a parfaitement mis en lumière en se servant de safranine et de bleu d'aniline pour étudier la dégénérescence muqueuse des cellules du cancer. On ne peut même s'empêcher de constater la ressemblance surprenante qu'ont certaines des figures de cet auteur avec celles de Foa. Mais ce n'est pas la principale critique que l'on doive adresser à ce dernier. Pour que l'on puisse assigner à un Protozoaire les caractères qui le distinguent en propre, il faut qu'on lui reconnaisse et qu'on lui décrive un corps cellulaire et un noyau soit simple, soit multiple. Je ne connais pas de Sporozoaire qui échappe à cette règle. Or, si l'on suit les corps décrits comme tels par M. Foa, que trouve-t-on en réalité, sinon des noyaux colorables par les réactifs chromatophiles souvent formés d'un ou plusieurs nucléoles et dépourvus de protoplasma ? Ces corps seraient donc des parasites réduits à un noyau. Mais ne nous engageons point trop avant sur ce terrain et, sans chercher trop scrupuleusement une diagnose zoologique aux pseudo-coccidies de Foa, contentons-nous d'en poursuivre l'origine nucléaire. Il nous suffit pour cela de classer dans un ordre convenable ses propres figures, et, choisissant celles que nous avons fait reproduire, de partir par exemple de la figure 5′ (cellule à deux noyaux presque normaux), de passer par les figures 5, 14, 8, 11, 23″, 24″ pour y reconnaître

des phases d'altération que nous avons figurées dans nos planches. Les travaux de Foa sont justement des plus intéressants parce qu'ils prennent le noyau cellulaire à un stade d'altération beaucoup moins avancé que ceux de Soudakewitch, de telle sorte que, pour discuter les conclusions de ces auteurs, le procédé le plus simple consisterait à réunir leurs figures dans l'ordre convenable en prenant d'abord celles qui se rapprocheraient le plus du noyau épithélial type.

Je ne reviendrai pas ici sur les nombreuses formes d'infections multiples décrites par Foa et qui correspondent absolument à celles de Soudakewitch, Podwyssowzki, etc. Mais je voudrais m'arrêter un peu plus longuement sur les corps problématiques que Borrel considère comme assimilables à ces mêmes productions.

Les corps problématiques de Borrel ont été trouvés dans un épithéliome malpighien, et non dans un carcinome glandulaire, par conséquent dans une tumeur du type adulte et non du type embryonnaire où se rencontrent au contraire toutes les autres pseudo-coccidies du type de Thoma et de Nils-Sjöbring. Cette remarque a une importance capitale, car à elle seule elle permet déjà d'expliquer les légères différences qui les distinguent de celles-ci. En effet, nous avons vu, en étudiant la dégénérescence des tumeurs qui évoluent vers le type corné, que cette dégénérescence a elle-même pour résultat la production anormale de kératine dans les cellules néoplasiques (sphérules cornés, globes épidermiques, etc.). La tumeur étudiée par Borrel présentait de ces différenciations ; il s'est trouvé parmi ses cellules quelques grands éléments à noyau bourgeonnant ; ces noyaux ont abouti, comme nous l'avons vu pour leurs congénères des carcinomes glandulaires, à la production d'un grand nombre de petits noyaux secondaires ; mais, tandis que dans les cellules du carcinome les noyaux secondaires subissent la transformation colloïde ou muqueuse, dans les cellules de l'épithéliome malpighien adulte ils ont subi l'évolution cornée ; leur nucléole seul a persisté, leur périphérie s'est kératinisée et ils ont pris l'aspect de petites cellules dont le noyau se trouvait représenté par le nucléole et le corps cellulaire par le nucléoplasma kératinisé. Cela est si vrai que le processus dégénératif continuant à s'accen-

tuer, l'on voit à son tour le nucléole disparaître et le noyau passer tout entier à l'état de sphérule corné (Borrel, *loc. cit.*, *fig.* 7). La présence des noyaux bourgeonnants et surtout leur décomposition en noyaux secondaires sont des faits excessivement rares dans les épithéliomes malpighiens adultes, mais l'on ne peut nier *a priori* la possibilité de cette présence ; et l'erreur de Borrel lorsqu'il dit qu'on ne peut rattacher ces corps problématiques à l'évolution cellulaire tient, je pense, à ce qu'il a voulu les homologuer, non à des noyaux cellulaires, mais à des cellules tout entières formées d'un corps protoplasmique et d'un noyau.

Je n'ai pas été assez heureux pour retrouver des corps tout à fait semblables à ceux dont il est question ici, mais j'ai pu les voir sur les préparations mêmes que M. Borrel a eu l'aimable obligeance de me montrer ; j'ai de plus suivi avec succès l'évolution de corps à peu près semblable sur un carcinome du sein et me rendre compte ainsi de leur véritable origine.

Pour terminer ce qui a trait aux pseudo-coccidies de ce type, disons quelques mots de la manière dont doivent être envisagées, selon nous, celles de Ruffer et ses collaborateurs. J'ai dit plus haut que, de l'avis même de ces auteurs, leurs pseudo-coccidies paraissaient partiellement identiques à celles de Soudakewitch et de Foa, mais la variété des figures que donne l'altération cellulaire est si grande que l'on pourrait les multiplier à l'infini sans se répéter d'une façon absolue. C'est là un phénomène qui aurait même dû frapper les partisans du parasitisme et les mettre en garde contre l'hypothèse d'une ou de quelques espèces de parasites.

Ruffer et Plimmer insistent beaucoup sur les erreurs que l'on peut commettre en prenant des cellules épithéliales pour des parasites, et dans leur planche IV (*fig.* 55-58) ils donnent des phases croissantes de la fragmentation d'un noyau bourgeonnant. Je pense qu'ils n'interprètent pas ces cellules dans le sens parasitaire et cependant, d'après eux, les figures 5, 6, 32, 35, 49, qui, en réalité, ne sont que la suite du processus évolutif représenté dans leur figure 58, constitueraient des « divisions multiples du parasite ». Je ne saisis pas très bien la ligne de démarcation qui, dans ce cas, sépare la cellule épithéliale à

noyau bourgeonnant et la cellule épithéliale pourvue de ses nombreuses petites coccidies.

Qu'il me soit permis d'arrêter ici la discussion déjà longue des pseudo-coccidies du type de Thoma et de Nils-Sjöbring et de signaler, en terminant, les travaux de ceux qui en ont combattu la nature parasitaire. Je passerai, bien entendu, sous silence les auteurs qui, après avoir examiné le pour et le contre de la question, se sont sagement abstenus de toute conclusion.

Ainsi qu'on l'a vu, lors de la discussion des pseudo-coccidies du type de Darier, Borrel est un des premiers qui ait combattu la théorie parasitaire ; mais, lors de l'apparition de son travail, les pseudo-coccidies de Thoma venaient à peine d'entrer en scène (1).

Les conclusions de Nils-Sjöbring sont combattues tout d'abord par Siegenbeck van Heukelom (1890), par Schutz (1890) et par Klebs (1890) qui se prononcent nettement pour leur origine dégénérative. Schutz tendrait à considérer les inclusions de Sjöbring comme des globules rouges intracellulaires tandis que Klebs envisage les boules hyalines comme des cellules dégénérées.

Dans les *Comptes rendus du Congrès de Chirurgie* de 1891, j'ai moi-même combattu l'interprétation parasitaire des formes décrites jusqu'alors comme des Coccidies, et dans plusieurs notes publiées dans les *Comptes rendus de la Société de Biologie* (1892), je me suis surtout attaché à réfuter les travaux de Soudakewitch et de Podwyssowzki.

Duplay et Cazin (1891) tendent aussi à rejeter la théorie parasitaire en général ou réclament tout au moins de nouvelles preuves en sa faveur.

Dans un bon travail sur le sujet, Stroebe (1892) figure

---

(1) Il convient cependant de faire observer que, dans un travail bien antérieur à tous ceux que nous venons d'énumérer et avant même la naissance de la théorie coccidienne, M. Brault (1885), combattant les découvertes de Scheuerlen s'élevait avec beaucoup de force et de talent contre l'hypothèse parasitaire du Carcinome. Ses objections tirées de l'histogénèse et de l'histologie des néoplasmes constituent un plaidoyer anticipé contre la théorie coccidienne, plaidoyer dont j'aurai plus tard à reproduire les principaux arguments.

quelques-unes des inclusions cellulaires que l'on considère comme des parasites. Il s'attache surtout à la description des cellules qui contiennent à la place du noyau normal un amas de corpuscules colorés, plus ou moins falciformes, et que l'on pourrait être tenté de considérer comme des phases de multiplication.

Torok (1892) va même jusqu'à classer les pseudo-coccidies en groupes correspondant à des formes diverses d'altérations.

V. Muller (1892) attaque et réfute les travaux de Ruffer et Plimmer. Enfin, plus tard, au Congrès de Chirurgie de Rome, M. le professeur Cornil a jeté dans la balance le poids de sa grande autorité contre la théorie coccidienne.

Ainsi qu'on peut le voir, au fur et à mesure que naît un nouveau travail sur le sujet, il se trouve des contradicteurs pour en combattre les conclusions. On peut dire, d'une façon générale, que la théorie coccidienne a été fortement combattue, mais que nul anatomo-pathologiste n'avait encore jusqu'à présent essayé d'en grouper les faits dans un travail d'ensemble appuyé sur les figures mêmes des auteurs, de les éclairer par leur propre rapprochement et de les discuter toutes d'après ses observations personnelles. C'est la tâche que je me suis imposée dans le présent travail, tâche ardue et difficile, fatalement vouée à des imperfections pour lesquelles on voudra bien, je l'espère, m'accorder quelque indulgence.

Nous n'avons, pour terminer cette étude, qu'à jeter un rapide coup d'œil sur le dernier type des pseudo-coccidies, celui de Russell ; après quoi, envisageant dans son ensemble la théorie coccidienne tout entière, nous en examinerons la vraisemblance, la raison d'être et nous nous efforcerons de montrer combien faibles sont les arguments invoqués pour la défendre.

PSEUDO-COCCIDIES DU TYPE DE RUSSELL

De toutes les altérations cellulaires décrites comme des parasites, celles-ci représentent les moins douteuses et ne doivent d'être rangées dans le groupe des Sporozoaires qu'à la date où eut lieu leur découverte. La théorie coccidienne venant de voir le jour était alors accueillie avec une faveur propice à

toute nouvelle acquisition, et l'on peut dire, sans être taxé d'exagération, que tout corps arrondi extra ou intracellulaire aperçu dans une tumeur entrait de plain pied et sans autre forme de procès dans le domaine de la parasitologie.

Les corps en question ont été décrits simultanément par Cazin (1890) et par Russell (1890). Mais, tandis que le premier auteur considérait à juste titre les formes qu'il avait rencontrées comme une manifestation de la dégénérescence hyaline et en donnait une étude très judicieuse et très précise au point de vue histologique, le second en faisait immédiatement des champignons parasites. Naturellement le travail de Cazin passa presque inaperçu et les conclusions de Russell, pour si invraisemblables qu'elles parussent, furent, sinon acceptées sans conteste, du moins soigneusement enregistrées et commentées.

On aurait tort de se figurer que les parasites de Russell offraient la plus légère analogie avec ceux qu'on avait décrits avant lui. Ils avaient de commun avec ceux-ci d'être sphériques et colorables par les réactifs chromatophiles, mais, à part cela, l'auteur ne s'embarrassait point de n'y avoir décélé ni noyau, ni protoplasma, ni structure intime. On ne les avait pas encore vus dans le cancer, donc c'étaient des parasites. Ils existaient dans une foule d'autres néoplasies inflammatoires. Ce détail était de minime importance.

Quoi qu'il en soit, puisque nous devons passer en revue toutes les productions pseudo-parasitaires, force nous est de consacrer quelques lignes à celles-ci.

En colorant des coupes de cancer par une solution de fuchsine phéniquée et une autre de vert d'iode, Russell mit en évidence, soit dans les cellules, soit entre elles, des petits corps arrondis fortement colorés en rouge de $0^{mm},005$ à $0^{mm},019$ de diamètre. Ces corps, plus réfringents que les cellules environnantes, ne présentaient aucune trace d'organisation et semblaient composés d'une matière remarquablement homogène. Il les considéra comme des formes d'un champignon parasite du cancer. Nous donnons ci-joint (*fig.* 139) une figure reproduisant celles qu'a dessinées Nœggerath d'après les préparations mêmes de Russell.

La même année, mais à une date un peu antérieure, Cazin

publiait un travail accompagné d'une planche qui ne permet aucun doute sur l'assimilation des éléments observés par lui avec ceux du savant anglais. Considérant les corps qu'il rencontrait comme des produits de dégénérescence hyaline analogues à ceux que l'on trouve dans le rhinosclérome, CAZIN les a étudiés surtout au point de vue microchimique et a parfaitement reconnu qu'ils pouvaient se rencontrer dans un grand nombre d'affections autres que les affections cancéreuses. Il les avait d'ailleurs vus pour la première fois dans un tissu inflammatoire voisin d'une dent cariée.

Les corps fuchsinés de RUSSELL ont été ensuite repris et étudiés deux ans après par M. R. KLIEN (1892), qui y voit des productions pathologiques, d'origine probablement identique aux *granula* d'ALTMANN.

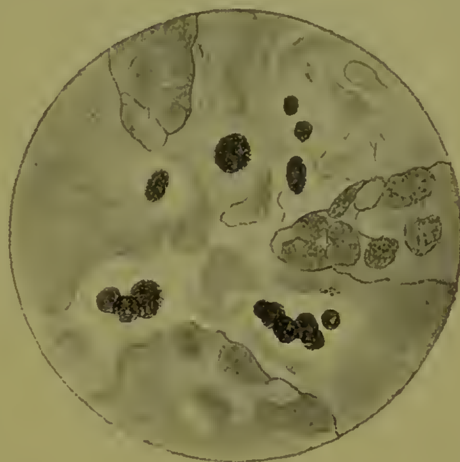


FIG. 139.
Pseudo-coccidies du cancer. Type de RUSSELL, d'après NŒGGERATH. *Taf.* II, *fig.* 50.

Lorsque l'on compare les planches de CAZIN et de KLIEN, on se rend très bien compte que ces deux auteurs ont eu en vue les mêmes objets et que ceux-ci correspondent incontestablement aux corps fuchsinés de RUSSELL. Or, KLIEN a observé et figuré ces corps dans un cancroïde de la lèvre, dans une capsule surrénale tuberculeuse, dans les ganglions tuberculeux du bœuf et de l'homme ! Il a de plus reconnu que ces sphérules de dégénérescence se coloraient aussi bien par la méthode de coloration d'ALTMANN que par le procédé de RUSSELL. On est donc amené à conclure avec CAZIN et lui que, non seulement ces corps ne sont pas caractéristiques du carcinome, mais encore qu'ils ne présentent nullement le caractère d'êtres parasites.

J'ai eu souvent l'occasion de rencontrer les corps fuchsinés de RUSSELL dans un grand nombre de tissus pathologiques où ils apparaissent souvent sans qu'on les cherche et simplement au moyen des méthodes habituelles de coloration histologique. Si leur nature non-parasitaire est définitivement démontrée, il

n'en est pas de même de leur origine et de leur rôle dans la pathologie cellulaire. Il y aurait donc lieu d'en reprendre l'étude sur le plan et les données indiquées par Cazin dès 1890.

Il va sans dire que l'opinion de Russell n'a pas été partagée par tous les anatomo-pathologistes et que beaucoup d'auteurs se sont élevés contre elle dans le courant de ces dernières années. M. Nepveu, au Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences, tenu à Marseille, en 1891, l'a combattue un des premiers. Il en est de même de M. Letulle qui, bien avant Klien, signalait les corps de Russell dans des ganglions tuberculeux.

CHAPITRE XXVII

Étiologie parasitaire. — Discussion.

Coup d'œil d'ensemble sur la théorie coccidienne. — Faits connexes invoqués pour étayer l'hypothèse du parasitisme. — Contagiosité, épidémies cancéreuses. — Identité morphologique des tumeurs primitives et des tumeurs secondaires. — Gradation insensible des tumeurs épithéliales. — Comparaison entre les tumeurs des animaux et celles des végétaux. — Argument tiré de la Bilharziose. — Conclusions.

Les faits dont on vient de lire l'exposé minutieux et assez aride permettent-ils de conclure à la vraisemblance de l'hypothèse parasitaire des cancers ? Cette hypothèse s'accorde-t-elle avec les données cliniques et anatomo-pathologiques ?

Si l'on compare entre elles les formes de parasites décrites par les divers observateurs, on s'aperçoit tout d'abord que ceux-ci ont en en vue les productions les plus hétérogènes, à tel point que ce qui est pour l'un Sporozoaire est pour l'autre produit de dégénérescence et *vice versa*. Darier, Wickham et Vincent, par exemple, décrivent, dans les épithéliomes malpighiens des sphérules cornés, nucléés ou non et dont le caractère parasitaire est manifeste selon eux, grâce à la présence d'une membrane d'enveloppe et à leur siège intracellulaire. Nous avons vu plus haut que ce premier caractère se rencontre chez des cellules de nature incontestablement épithéliale ; en ce qui concerne le second, Virchow avait montré déjà qu'il existe dans le cancer des nids de cellules intracellulaires résultant d'une prolifération endogène. Peut-on invoquer la coexistence des deux formes et prétendre que dans certains cas il s'agit de parasites, dans d'autres de cellules dégénérées ? La chose est d'autant moins vraisemblable que dans tous leurs

dessins DARIER, WICKHAM, VINCENT ne représentent pas autre chose que ce que l'on avait vu et décrit comme des globes cornés isolés ou contenus dans des globes épidermiques. PÉTERSEN, en étudiant l'affection où DARIER décrivait ses parasites pour la première fois, la psorospermose folliculaire, a démontré de la façon la plus nette l'origine de ces prétendus parasites aux dépens des cellules de Malpighi. Les partisans du parasitisme eux-mêmes tendent à admettre l'interprétation de ces corps dans le sens purement dégénératif et à les rejeter du groupe des parasites du cancer. Je pense, d'autre part, avoir suffisamment démontré l'existence dans les épithéliomes malpighiens adultes de toutes les formes intermédiaires entre la cellule épithéliale et les pseudo-parasites pour pouvoir considérer ces derniers comme un stade ultime de dégénérescence.

De l'avis presque unanime, les premières Coccidies du cancer n'ont pas droit de cité dans la science. Et on voit alors ce fait bizarre d'une théorie parasitaire née d'une erreur, continuer à évoluer en cherchant successivement pour s'étayer tout ce qui — si j'ose m'exprimer ainsi — lui tombe sous la main.

Les pseudo-coccidies du type d'ALBARRAN n'ont, en effet, rien de commun avec celles du type de DARIER. Elles sont nées presque simultanément sous une inspiration commune, celle de M. MALASSEZ, qui, étudiant alors le *Coccidium oviforme* du foie du Lapin, avait été frappé par une similitude de formes et d'allures entre ces parasites et les cellules de revêtement des cancers kystiques.

Je dois d'ailleurs reconnaître que M. MALASSEZ, avec la haute probité scientifique et la largeur d'esprit auxquelles sont accoutumés tous ceux qui ont l'avantage de profiter de ses conseils et de son expérience, m'a permis d'examiner ses préparations et que l'interprétation qu'il en avait donnée paraissait, d'après elles, parfaitement vraisemblable. Des hasards plus heureux de préparation, l'emploi de procédés techniques nouveaux et mieux appropriés peut-être au sujet, m'ont permis plus tard d'identifier les pseudo-coccidies en question aux cellules épithéliales dégénérées, et d'arriver à des conclusions diamétralement opposées aux siennes. Si la réalité de mon interpré-

tation se trouvait un jour confirmée, j'en serais redevable en partie à l'obligeance et à l'impartialité de mon éminent contradicteur.

Après les descriptions d'Albarran, on trouve peu d'auteurs qui signalent des formes analogues aux siennes et ainsi qu'on l'a vu plus haut celles-ci ne se rapportent nullement à celles qui servent aujourd'hui de soutien à la théorie du parasitisme.

Les pseudo-coccidies des deux premiers types étaient, en somme, des organismes volumineux, d'une taille égale ou supérieure à celle de la cellule épithéliale ; avec celles du troisième type, nous assistons à l'apparition de formes beaucoup plus petites, plus complexes et plus difficiles à interpréter, mais tout aussi hétérogènes quand on les compare les unes aux autres. Comparez, par exemple, les pseudo-coccidies de Soudakewitch avec celles de Foa et celles de Podwyssowzki et Sawtschenko. Vous en trouverez quelques-unes d'identiques et à côté d'elles les productions les plus dissemblables et les plus diverses. Et que l'on n'objecte pas, pour expliquer ces dissemblances, la diversité des espèces parasites et la variété des stades auxquels on les rencontre. Soudakewitch, Foa et les autres n'ont pas borné leurs études à un seul type de tumeur, à un seul cancer ; chacun de ces auteurs a eu en mains jusqu'à cinquante cas de néoplasmes épithéliaux, d'origine glandulaire. S'il existait plusieurs espèces de parasites, il faudrait admettre que chaque auteur n'a rencontré qu'une de ces espèces dans toutes ses observations, à l'exclusion de celles découvertes par ses devanciers. De même également l'on ne peut supposer que les formes de reproduction, telles que les sporocystes de Podwyssowzki et Sawtschenko, aient constamment échappé à Soudakewitch, à Foa, à Ruffer ; ces derniers se chargent d'ailleurs eux-mêmes de nous renseigner sur ce point puisqu'ils sont tous d'accord pour considérer ces formes comme des produits de dégénérescence. Ruffer et Plimmer vont même plus loin encore ; ils n'ont jamais trouvé de divisions karyokinétiques dans les parasites et considèrent toutes les prétendues figures falciformes comme des altérations cellulaires.

A côté de ces pseudo-coccidies, on voit des productions comme celles de Russell accueillies avec la même faveur que

tout le reste sous l'étiquette de Sporozoaires. Pourquoi ? En vertu de quels caractères, de quels traits distinctifs ?

Si, au fur et à mesure que se perfectionnent les moyens d'étude de l'anatomie pathologique, on baptise immédiatement du nom de parasites toutes les nouvelles productions morbides mises en relief, uniquement parce que ces productions n'appartiennent pas encore au domaine des faits connus, l'on risque fort de transformer en *caput mortuum* le monde des Protozoaires qui deviendra pour l'anatomo-pathologiste ce qu'il est resté si longtemps pour le naturaliste.

Ni homogénéité, ni caractères zoologiques, ni enchaînement logique des formes, d'une part; d'autre part, parenté morphologique étroite et sans discontinuité avec les cellules mêmes du néoplasme, voilà ce que nous pouvons constater dans tout ce que l'on a voulu jusqu'à présent envisager comme des Sporozoaires ou comme des Saccharomyces.

Jusqu'ici, j'ai tenu à me renfermer exclusivement dans la discussion de l'interprétation pure et simple des faits d'observation sans tenir compte des raisons qui plaident pour ou contre la vraisemblance de l'hypothèse parasitaire du cancer. C'est que j'estime, avec quelque justesse, je crois, qu'aucune vue théorique ne prévaut contre le plus insignifiant des faits, et qu'en matière de science d'observation, ceux-ci constituent seuls la base solide de toute déduction (1). Or, les faits sur lesquels on a voulu établir l'hypothèse parasitaire du cancer, sont de deux ordres bien distincts. Les faits immédiats dont l'ensemble constitue la découverte des pseudo-coccidies, et les faits connexes qui eux sont de nature extrêmement variée. Ce sont ces derniers qui restent à examiner en même temps que les déductions qu'en ont tirées les partisans du parasitisme.

1° *Contagiosité*. — Il existe des cas assez nombreux de transmission de cancers d'une partie à une autre partie d'un même sujet (dos de la main à l'œil, lèvre inférieure à lèvre supé-

---

(1) Cette opinion n'est point, semble-t-il, universellement partagée, car dans sa thèse sur « la question du Cancer » M. Marie (1895, p. 44) pense que « *la théorie parasitaire s'impose pour des raisons meilleures que des apparences microscopiques*. Ces raisons, M. Metchnikoff les a données dans un travail paru dans la *Revue générale des Sciences* ».

rieure, etc.) et même d'un sujet à un autre (cancer de l'utérus transmis à la verge). Ces exemples sont relatés dans les ouvrages classiques et ne peuvent être l'objet d'aucun doute. Faut-il y voir une preuve de l'existence d'un parasite transmis par contact? La question serait évidemment difficile à résoudre, si l'on n'examinait de très près les circonstances dans lesquelles s'effectue la contagion, et si l'on ne s'aidait, d'une part, de l'étude expérimentale de la transmission du cancer par les greffes; d'autre part, des observations relatives aux métastases. Tous ces phénomènes sont de même nature et constituent un ensemble de faits que l'on ne doit pas dissocier.

Il est à remarquer que les cas de transmission directe sont relativement rares et qu'ils ne sont constatés que quand le contact a lieu fréquemment et s'accompagne de pressions et de frictions répétées. Une érosion de la partie contaminée, vraisemblable, dans ces circonstances, permet alors le contact des cellules cancéreuses vivantes, avec les couches profondes de la peau ou des muqueuses contaminées. Les conditions dans lesquelles s'effectue la transmission accidentelle se trouvent donc à peu près identiques à celles que l'on réalise expérimentalement dans les tentatives de greffage et d'inoculation.

La possibilité de la greffe cancéreuse de sujet à sujet de même espèce, niée pendant longtemps, a été parfaitement reconnue aujourd'hui après les expériences de Hanau, de Morau et d'autres auteurs sur les animaux. Mais ceux qui l'ont réalisée ont constaté, en même temps, que les conditions du succès étaient rigoureusement liées : 1° à la conservation entière de la vitalité des éléments inoculés ; 2° aux conditions aseptiques de l'inoculation. Les anciens expérimentateurs semblent avoir négligé complètement ce premier point; ils ignoraient l'importance du second.

Malgré toutes les précautions prises, la greffe du cancer ne réussit pas toujours. MM. Cazin et Duplay, dans une longue série d'expériences, rigoureusement instituées, sont arrivés à des conclusions négatives. Moi-même, après avoir tenté de transmettre le carcinome de la souris blanche à des animaux de même espèce, j'ai dû reconnaître que les faits si complets et si probants avancés par Morau étaient loin d'être généralisables et

qu'il restait beaucoup à faire pour déterminer les conditions favorables à la transmissibilité des tumeurs épithéliales.

De tous ces faits l'on peut justement conclure que la transmissibilité accidentelle du cancer par contact, aussi bien que la greffe expérimentale, sont du domaine des choses possibles, mais que le transport des cellules cancéreuses vivantes dans un terrain, même favorable, n'est pas toujours suivi de multiplication et de pullulation.

Le mécanisme formatif des métastases, après bien des hypothèses successivement écartées, est aujourd'hui unanimement reconnu comme résultant d'un transport par les vaisseaux ou les lymphatiques d'une ou de quelques cellules cancéreuses jusqu'au point où celles-ci s'arrêtent dans leur course, s'y fixent et s'y multiplient. La métastase n'est donc qu'une greffe interne accidentelle et, comme la greffe expérimentale, sa production est probablement soumise à des conditions encore indéterminées.

Ces faits ne plaident en aucune façon pour ou contre l'hypothèse parasitaire. La nécessité de la conservation de la vitalité des cellules inoculées, reconnue aujourd'hui, prouve seulement que ces cellules sont délicates et ne jouissent en aucune façon des moyens de protection habituels aux organismes parasites, aux Bactériacées aussi bien qu'aux Coccidies ; mais, en somme, on peut concevoir un parasite aussi délicat qu'une cellule néoplasique et bien que l'on soit en droit de se demander comment un être aussi peu résistant peut traverser les vicissitudes de la vie extérieure qui lui sont imposées fatalement à un moment donné de son existence, on ne peut nier *ipso facto* la réalité de cette existence. Cette réserve faite, disons cependant, tout de suite, que la contagiosité du cancer par inoculation directe n'a nullement besoin, pour être expliquée, de l'intervention d'un agent parasitaire, qu'elle est tout aussi bien explicable par la transmission de la cellule néoplasique elle-même et que, de ce côté, aucune preuve ne peut être invoquée en faveur de l'hypothèse parasitaire.

Depuis quelques années, un certain nombre d'observateurs tels que MM. Arnaudet (1889), Fiessinger (1893), Léon Noël (1897), se sont efforcés de réunir des observations en vue de démontrer

l'existence de véritables « épidémies de cancer ». Ces recherches extrêmement intéressantes, mais au cours desquelles il importe de se mettre en garde contre un très grand nombre de causes d'erreur, ne semblent ni assez avancées ni assez nombreuses pour permettre d'y asseoir une hypothèse. Je ne suivrai pas ceux qui, comme M. Noël par exemple, se livrent à des considérations sur la parenté étiologique possible du cancer de l'Homme et du cancer des Arbres et me bornerai à faire observer que tous les phénomènes naturels connus ne se produisent point d'une façon uniforme ni dans le lieu ni dans le temps, que par conséquent la répartition inégale des cancéreux dans une région donnée pourrait relever de la « loi des séries » bien connue dans les hôpitaux. Néanmoins, poursuivies d'une façon systématique sans préoccupation d'hypothèses actuellement presque impossibles à vérifier, ces recherches ne sauraient manquer de jeter quelque jour sur la question encore si obscure de l'étiologie du cancer.

2° *Identité morphologique des tumeurs primitives et des tumeurs secondaires.* — Lorsqu'une tumeur d'origine épithéliale se généralise et donne lieu à la production de métastases éloignées de son point d'origine, on sait que le tissu de ces métastases reproduit le type du tissu de la tumeur primitive dont elles dérivent. Cela est si vrai que l'étude d'une tumeur métastatique permet souvent de préciser le point d'origine d'une tumeur primitive, et que les ganglions cancéreux provenant de la généralisation d'un cancer malpighien adulte présentent souvent des globes épidermiques, tandis que ceux consécutifs à un épithéliome glandulaire offrent même des rudiments d'acinis.

Or, l'on concilie difficilement l'hypothèse parasitaire avec la spécificité cellulaire et l'identité des tissus néoplasiques primaires et secondaires.

Si l'on admet, ainsi que le reconnaît aujourd'hui la majorité des anatomo-pathologistes, que toute cellule épithéliale provient de la prolifération d'une autre cellule de même nature, il faut également convenir que l'apparition d'une tumeur secondaire, dans un organe normalement dépourvu de tissu épithélial, tel qu'un ganglion lymphatique, par exemple, ne peut être due qu'au transport et à la prolifération, dans cet organe, de

cellules néoplasiques. Ces cellules, transportées loin de leur lieu d'origine, y prolifèrent et forment par leur multiplication la tumeur secondaire dont la production est liée à leur présence même. Par conséquent, le transport dans un ganglion d'un parasite sans la cellule épithéliale initiale serait absolument inoffensif et pour admettre son action transformatrice de cellules lymphatiques en cellules épithéliales il faudrait faire abstraction de toute une série de faits logiquement et solidement établis, relatifs à la spécificité cellulaire. On pourrait toutefois concevoir l'hypothèse du transport d'une cellule épithéliale munie d'un parasite et admettre que la prolifération cellulaire se produit justement sous l'influence de ce dernier. Mais alors le rôle du parasite se trouve de plus en plus subordonné à la transmission et à la greffe de la cellule néoplasique vivante, en pleine activité, et il n'est pas besoin pour expliquer la multiplication de celle-ci d'invoquer un agent parasitaire. L'hypothèse de cet agent, basée sur un simple raisonnement, prend tout juste la même importance en l'absence de faits précis que n'importe quelle autre hypothèse embryologique ou tératologique. Je dirai même que l'une quelconque de ces dernières se trouve singulièrement renforcée par le fait de la production aux dépens d'un seul ou d'un très petit nombre d'éléments cellulaires de rudiments d'organisation tissulaire reproduisant fidèlement le tissu d'origine.

3° *Gradation insensible des tumeurs épithéliales.* — Si l'on a, pour plus de commodité dans les descriptions, établi un certain nombre de types de tumeurs épithéliales, il n'en est pas moins certain que toutes ces tumeurs passent des unes aux autres par des gradations insensibles. Doit-on supposer autant d'espèces parallèles de parasites graduellement reliées aussi les unes aux autres et propres chacune à une forme de tumeurs? Faut-il croire, au contraire, que c'est une seule espèce de parasite qui, selon certaines conditions indéterminées, occasionne la formation d'un épithéliome à globes épidermiques ou d'un carcinome embryonnaire? J'avoue que jusqu'ici l'étude des vraies formes parasitaires m'a habitué à une spécificité beaucoup plus rigoureuse de leurs caractères et des lésions qu'elles déterminent par leur présence. D'un autre côté, il me semble difficile de concilier la

multiplicité des formes avec la similitude des figures observées par un seul auteur dans les tumeurs épithéliales les plus diverses.

4° *Arguments tirés de la comparaison des productions pathologiques des animaux et des végétaux.* — Dans son article paru dans la *Revue des Sciences*, M. Metchnikoff établit toute une série d'arguments en faveur de l'hypothèse parasitaire en se basant sur les phénomènes morbides produits par le parasitisme sur les êtres vivants. Ces arguments méritent l'examen à plus d'un titre, car ils élèvent la question en lui donnant une portée plus générale et, émanant d'un savant justement considéré, pèsent d'un grand poids dans le côté de la balance où s'accumulent les faits favorables à l'hypothèse parasitaire. Je dois dire cependant que, malgré l'incontestable habileté avec laquelle ils se trouvent présentés et agencés, ils sont incapables de détruire la conviction résultant de l'étude approfondie des formes pseudo-parasitaires et que la plupart d'entre eux, examinés de plus près, paraissent venir à l'encontre du but que se propose M. Metchnikoff.

On ne connaît pas encore de cancers épithéliaux chez les invertébrés et, de même que M. Metchnikoff, je n'ai pu trouver dans la littérature scientifique d'observations relatives aux néoplasmes chez ces êtres. M. Metchnikoff se sert de cet argument pour nier l'origine embryologique du cancer ou plutôt l'hypothèse de Cohnheim « de l'inclusion fœtale ». Car, dit-il, « si pour produire ce dernier (le cancer) il ne faut qu'un fragment de feuillet embryonnaire égaré, on ne comprend pas pourquoi les invertébrés seraient indemnes de pareilles productions. » Pas plus que M. Metchnikoff, je ne pense que les cancers soient justiciables d'inclusions fœtales d'épithélium; tout au plus ces dernières peuvent-elles expliquer la présence du tissu épithélial néoplasique dans des points de l'organisme où l'on supposait n'exister aucune cellule épithéliale (Malassez). Mais, si l'hypothèse de Cohnheim n'est pas confirmée par l'observation, il ne s'ensuit nullement que l'on doive systématiquement proscrire l'hypothèse d'une étiologie cancéreuse relevant de la *tératologie* cellulaire.

Chez les êtres inférieurs, toutes les néoplasies sont d'origine

infectieuse, et l'auteur se demande pourquoi il n'en serait pas de même chez l'homme, pourquoi l'on ne verrait point se produire chez lui ce que l'on observe chez les végétaux qui sont le siège de diverses galles résultant de la piqûre d'insectes parasites.

Je prendrai la liberté de faire observer à M. Metchnikoff, qu'en confondant sous un même terme les productions parasitaires et les tumeurs proprement dites, il revient à la conception ancienne du mot *tumeur* et réunit des affections que l'on a reconnues depuis longtemps comme étant d'essence absolument différente.

Ce qui distingue la néoplasie parasitaire de la tumeur proprement dite, c'est que la première disparaît avec la cause qui lui a donné naissance, qu'elle est un processus de réaction, un moyen de défense de l'organisme, et qu'il est loin d'en être de même pour les véritables tumeurs.

Pour être d'accord avec les faits relatifs aux végétaux, par exemple, M. Metchnikoff devrait comparer les galles de ceux-ci aux kystes à échinocoques de l'homme, et les cancers des arbres aux cancers des mammifères. Il eut trouvé alors une remarquable homologie entre les néoplasies parasitaires des végétaux et des animaux, et les néoplasies cancéreuses de ces êtres. Si, en effet, l'on se reporte aux traités de pathologie végétale les plus récents (1), l'on voit les galles classées parmi les maladies parasitaires, mais parmi les affections non parasitaires on trouve les cancers. C'est même là un fait extrêmement intéres-

---

(1) Sorauer, Pflanzenkrankheiten. — Erster Band, *Nicht parasitäre Krankheiten Zweiter Auflage*, 1886, p. 399.

Voici la traduction littérale du passage où se trouve défini le cancer : « Le cancer (Carcinoma). — Sous le nom de cancer, je désigne toutes ces plaies qui se distinguent par leur accroissement luxuriant, leur développement rapide, leur propension à mourir dans leurs parties externes, leur diamètre dépassant souvent celui du tronc qui les porte, leurs bords saillants mamelonnés, formés de préférence de parenchyme ligneux. Il n'y a pas de plaies cancéreuses dont le bois ne soit gravement altéré et mort par places. »

Il existe, par contre, chez les végétaux des productions manifestement parasitaires, des maladies microbiennes auxquelles on a appliqué le nom de tumeurs dans le sens très large où l'entendaient les anciens anatomo-pathologistes et où l'entend encore M. Metchnikoff. Les tumeurs de l'Olivier, décrites pour la première fois par Savastano en 1887, puis par M. Prillieux (1890), celles du Pin d'Alep, étudiées par Vuillemin (1890), sont au cancer des arbres, dans le domaine de la pathologie végétale, ce qu'en pathologie animale les abcès sont aux néoplasmes proprement dits.

sant que la constatation d'une affection rigoureusement homologable chez les végétaux, tellement homologable même, qu'en lisant dans l'ouvrage de SORAUER la définition du cancer des arbres, on retrouve un grand nombre des caractères assignés aux tumeurs malignes des Vertébrés. Je n'insisterai pas davantage sur ce point qui mérite, à bien des égards, une sérieuse attention, et nous offrirait par son développement des considé-

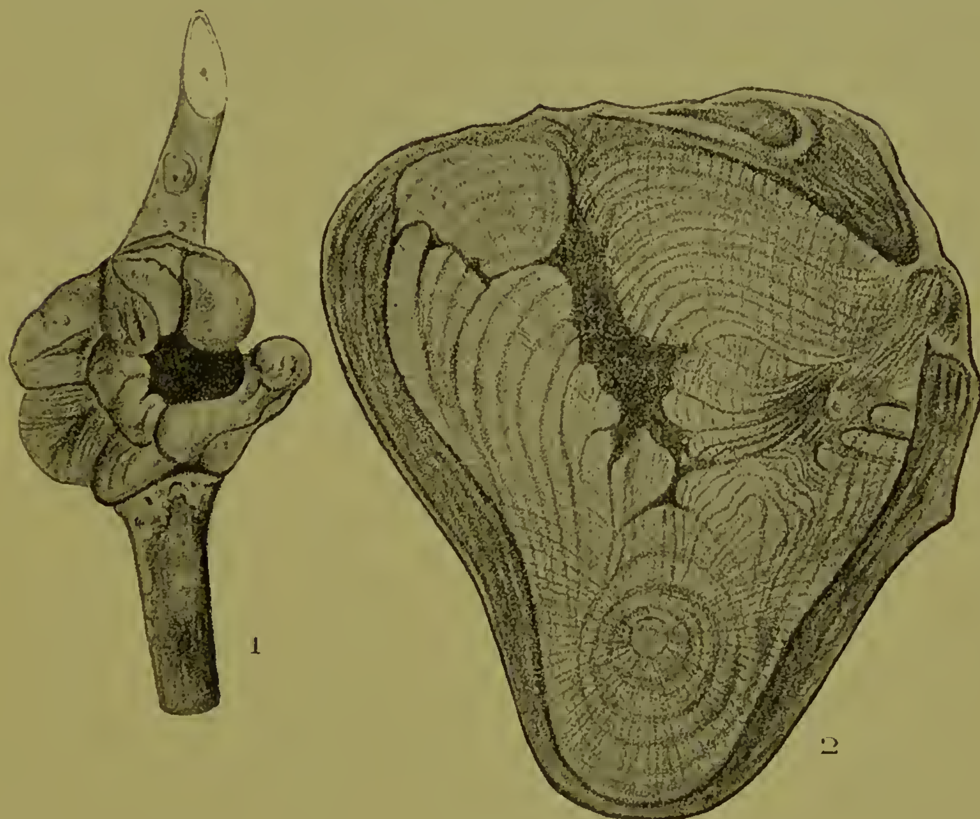


FIG. 140.
Cancer du Pommier, d'après SORAUER, *loc. cit.*, *pl.* IV. 1. Vue d'ensemble de la tumeur. — 2. Coupe.

rations intéressantes, mais trop étrangères à notre sujet pour que nous puissions les aborder ici. Je tiens seulement à faire remarquer que la comparaison de METCHNIKOFF portait sur des affections de nature essentiellement différente et que, pour être juste, elle aurait dû viser non les galles, mais les vrais cancers des végétaux. Or, ceux-là n'étant pas, que l'on sache, d'origine parasitaire, l'argument que nous venons d'examiner n'a plus de portée en ce qui concerne les véritables tumeurs des animaux.

Les arguments tirés du règne animal ne sont pas non plus irréfutables. Il existe incontestablement chez les animaux des néoplasies d'origine parasitaire, et elles sont bien loin d'y être rares. Mais, de même que nous voyons chez les végétaux les galles se dessécher et disparaître avec la cause qui les produisait, de même aussi nous pouvons constater chez les animaux la disparition des néoplasies parasitaires avec les parasites. Il n'est pas logique d'assimiler une réaction inflammatoire comme un abcès, ou un tubercule, à une hyperplasie cancéreuse à évolution lente, continue et fatalement progressive ; il l'est encore moins de conclure de l'étiologie parasitaire de la première affection à la vraisemblance d'une étiologie analogue pour la seconde. Dans son travail déjà cité, M. Brault a longuement insisté sur ce point, et il serait difficile après lui de réunir plus de faits, aussi logiquement groupés. Je me bornerai à renvoyer le lecteur à la deuxième partie de ce mémoire (p. 52-82) où sont comparées les lésions de la tuberculose, de la strongylose, de l'aspergyllose, de la syphilis, de la lèpre, de l'actinomycose et du rhinosclérome, aux néoplasies cancéreuses. Je ne puis donc, pas plus que M. Brault, me ranger à l'avis de M. Metchnikoff en ce qui concerne ce dernier point.

Un des grands arguments des partisans de l'hypothèse parasitaire, un de ceux que M. Metchnikoff défend avec le plus de prédilection, c'est que l'on trouve chez les animaux, et en particulier chez le Lapin, des tumeurs occasionnées par de véritables Coccidies. Ici encore nous devons revenir à la définition du mot *tumeur*. Les affections coccidiennes des Vertébrés ne sauraient rentrer dans cette définition ; elles sont assimilables à des abcès et n'ont rien à voir avec les néoplasies épithéliales. Que voyons-nous se produire dans le foie d'un Lapin atteint de coccidiose ? Au début de l'infection nous constatons, il est vrai, une hyperplasie des canalicules biliaires résultant de la pénétration des parasites dans leurs cellules de revêtement. Cette pénétration donne lieu à une réaction de l'organisme, à une distension des canalicules, et M. Metchnikoff superpose immédiatement la figure ainsi formée à celle d'un adénome du rectum. Y a-t-il prolifération exagérée du tissu épithélial à la suite de ce premier processus ? Pas le moins du monde ; les cellules atteintes par le

parasite tombent dans la lumière du canalicule ; il se développe peu à peu, dans le foie, une cavité pleine de parasites mélangés à des débris de cellules mortes, et finalement nous assistons à la naissance d'abcès plus ou moins volumineux, rarement uniques, parfois assez nombreux pour détruire presque tout le tissu hépatique sans augmenter notablement le volume de l'organe. Si la coccidiose du Lapin est comparable à une tumeur épithéliale, nous pouvons dire alors que dans ce cas l'hyperplasie cellulaire est représentée uniquement par celle du parasite lui-même.

En examinant de quelle manière se comportent les Levûres vraies qui se développent soit spontanément, soit à la suite d'inoculations chez l'homme et chez les animaux, on s'aperçoit que là également les choses se passent à peu près de la même façon que dans les coccidioses. Les travaux de San Felice, de Curtis, sont extrêmement intéressants à cet égard, car ils jettent une grande lumière sur un point encore obscur de la pathologie comparée. Mais il serait absolument irrationnel d'y chercher une preuve, *même lointaine*, de l'hypothèse parasitaire des néoplasmes. Les Levûres agissent vis-à-vis des tissus comme la Coccidie oviforme vis-à-vis du tissu hépatique du Lapin, comme les Bactéries vis-à vis du bois de l'olivier et du pin d'Alep.

Quelle que soit l'espèce de Coccidie à laquelle on ait affaire, qu'elle s'attaque à un Mammifère, qu'elle vive en parasite dans une Salamandre ou qu'elle se développe aux dépens des organes d'un Poisson, nous voyons toujours les faits se passer de la même manière. Le parasite refoule les cellules de l'organe qu'il a envahi, il les pénètre, il les tue, mais sa présence détermine en somme l'apparition de phénomènes nécrobiotiques et non de phénomènes hyperplasiques comparables à ceux dont le cancer est le siège. Lorsqu'il y a hyperplasie au début, comme c'est le cas pour la coccidiose du Lapin, il s'agit là d'un phénomène purement réactionnel, comparable à ce qui se passe dans une glande mammaire atteinte d'inflammation et non à une néoplasie épithéliale de cet organe.

On trouve chez les Mammifères de véritables cancers épithéliaux, identiques à ceux de l'Homme. Ces cancers sont fré-

quents chez le Chien, le Rat, la Souris blanche ; ce sont eux qui ont servi de point de départ aux expériences d'inoculation tentées sur les animaux, mais pas plus chez eux que chez les cancers de l'Homme on n'a trouvé de véritables Coccidies. Leur étiologie parasitaire demeure aussi problématique que celles de ces derniers.

Il faudrait cependant en excepter, d'après MM. Albarran et Bernard (1897), les productions épithéliales provoquées chez l'Homme par la présence de la *Bilharzia hæmatobia* et dont ces auteurs ont donné une assez longue description dans les *Archives de médecine expérimentale*.

L'argumentation d'Albarran est la suivante. La *Bilharzia* a occasionné une tumeur (épithéliome) de la vessie. Or l'on objectait que jamais parasite n'avait produit de tumeur véritable. Donc le cancer envisagé d'une façon générale pourrait bien être de nature parasitaire.

Je ne saurais admettre la majeure d'un si séduisant syllogisme ; fût-elle même admise, sa conclusion serait tout au moins hasardeuse. En effet, MM. Albarran et Bernard ont observé chez un malade atteint de Bilharziose que la muqueuse vésicale uniformément épaissie au point de réduire la capacité de l'organe au volume d'une noix, portait en outre des saillies ou végétations qui présentaient la constitution histologique d'un épithéliome. Il est bon de rappeler ici que partout où le parasite dépose ses œufs dans la couche sous-muqueuse, dans l'intestin, dans le vagin aussi bien que dans la vessie, il se produit un épaississement considérable du revêtement épithélial correspondant. La *Bilharzia* aurait donc la propriété de provoquer non pas une tumeur épithéliale mais mieux encore une « épithéliomatose » des organes. Pour donner à cette néoformation épithéliale le nom d'épithéliome, il faudrait constater — ce que les auteurs n'ont point fait que je sache — la présence dans le sein du stroma conjonctif d'îlots épithéliaux isolés résultant de la désorientation cellulaire au degré correspondant au type épithéliome. C'est là un critérium indispensable, le seul qui, d'après MM. Cornil et Ranvier, permette de distinguer à coup sûr un cancer épithélial. Or, si l'on se reporte aux travaux des auteurs qui ont étudié la Bilharziose, il semble au contraire que

nous nous trouvons en présence d'une simple augmentation d'épaisseur de l'épithélium des muqueuses sans inclusion intraconjonctive d'îlots isolés.

Mais en supposant même que l'on puisse constater la présence de ces îlots, en supposant par conséquent que l'on soit en droit de donner à ces néoformations épithéliales le nom d'épithéliomes, quelle conclusion faudrait-il en tirer, sinon que l'épithélium est capable de proliférer et de se désorienter sous l'influence d'une cause irritative telle que la présence sous sa couche basilaire d'un nombre immense d'organismes parasites ? En quoi cette constatation viendrait-elle étayer l'interprétation des corps considérés jusqu'ici comme des parasites du cancer, corps dont on peut décéler l'origine tissulaire de la façon la plus nette ?

Je crois donc que MM. Albarran et Bernard, en donnant le nom d'épithéliome aux épaississements muqueux provoqués par la Bilharzia — épaississements qui, je le répète, sont uniformément répartis — commettent une erreur de définition. Je crois en outre que leur conclusion par comparaison est basée sur une conception erronée de ce genre d'affection.

Les arguments de M. Albarran pas plus que ceux de M. Metchnikoff ne plaident donc point en faveur de la théorie parasitaire des cancers et ne portent pas grand appui aux faits d'observations faussement interprétés dans le même sens. Je ne tenterai pas, en essayant de défendre ici l'hypothèse de l'étiologie tératologique vers laquelle je pencherais cependant, de substituer à une théorie une autre théorie tout aussi peu fondée pour le moment. Je n'essaierai pas non plus de prétendre que les cancers ne *peuvent* être de nature parasitaire, car rien ne nous autorise encore à une conclusion aussi formelle, mais je crois être en mesure d'affirmer que *tout* ce qui a été décrit jusqu'à présent comme représentant des parasites se rattache nettement à des dégénérescences cellulaires.

S'il m'était permis d'exprimer à ce sujet une opinion plus générale que ne le comporte le cadre de cette étude, je dirais toutefois que l'on peut très bien concevoir une affection sans étiologie parasitaire. La généralisation des recherches de microbiologie a quelque peu contribué à obscurcir cette notion

en permettant, parfois à raison, mais bien souvent à tort, de découvrir un microbe spécifique dans presque tous les cas où on s'est donné la peine de le chercher. Le bilan effectif de la doctrine microbienne compte à son actif assez de faits primordiaux, susceptibles des plus larges et des plus utiles applications, pour n'être pas amoindri par cette constatation. Or, si l'on suit l'histoire du cancer dans ces dernières années, on s'aperçoit vite qu'elle a évolué entièrement sous l'empire de cette doctrine. Découvrir le microbe du cancer! Tel était l'objectif de chacun. La chose ne pouvait naturellement beaucoup tarder, et pendant quelques années, l'on a cru toucher enfin au but tant désiré. Scheuerlen avait même réussi à déterminer la production du cancer chez le chien par l'inoculation de ses cultures. Si l'on pense à la quantité de bactéries et de micrococcus, à qui il n'en a pas tant fallu pour se faire naturaliser spécifiques, on peut s'étonner à bon droit de la rapidité avec laquelle le microbe du cancer a perdu tous ses titres. Peut-être l'éclosion de la doctrine coccidienne y a-t-elle un peu contribué. Quoi qu'il en soit, celle-ci, après avoir joui d'une faveur très marquée auprès du public scientifique, semble entrer également dans sa période de déclinaison, et les observateurs les plus prudents commencent eux-mêmes à prendre parti contre elle.

En supposant que notre manière de voir se confirme, et que la théorie coccidienne soit définitivement écartée, il restera toujours aux partisans du parasitisme la ressource d'objecter que la technique n'a pas dit à ce sujet son dernier mot, et que le parasite échappe à nos moyens actuels d'investigation. Ramenée à ces justes limites, la question demeure largement ouverte, mais la théorie parasitaire n'a que la valeur d'une hypothèse pure et simple sans fondements, sinon sans espoir.

Je résume, dans les propositions suivantes, les conclusions de cette discussion.

La théorie parasitaire du cancer, née des travaux de Pfeiffer, de Darier, de Wickham et d'Albarran, repose sur des observations qui n'ont entre elles aucun lien, ni aucune analogie.

Les formes décrites comme des Sporozoaires n'ont avec ces êtres que des ressemblances morphologiques et n'en possèdent pas les caractères.

Toutes les pseudo-coccidies figurées jusqu'ici se rattachent par des gradations insensibles à la cellule néoplasique dont elles émanent par voie de dégénérescence.

Les cancers épithéliaux des Mammifères, réellement homologables à ceux de l'Homme, ne présentent non plus aucune forme parasitaire.

En essayant de démontrer la nécessité d'une étiologie parasitaire, par comparaison des cancers épithéliaux avec les galles des végétaux et les néoplasies infectieuses des animaux, l'on méconnaît l'essence même du cancer et l'on met en regard des termes qui ne sont nullement comparables entre eux.

CHAPITRE XXVIII

Application des données histologiques à la thérapeutique des cancers épithéliaux.

Coup d'œil d'ensemble sur les divers modes de traitement usités jusqu'ici. — Traitements internes par médication empirique. — Traitements destructeurs ou modificateurs. — *Extirpation par l'instrument tranchant ou par le thermocautère. — Destruction par le broyage et l'écrasement sous-cutanés. — Destruction par les caustiques. — Régression par compression. — Destruction par injections modificatrices.* — Relation entre la désorientation cellulaire des tumeurs épithéliales et les faits expérimentaux de cytotropisme. — Indications concernant leur application au traitement des tumeurs épithéliales.

Les faits exposés dans le cours de ce livre sont-ils de quelque utilité au point de vue de l'étude thérapeutique des cancers épithéliaux ; peuvent-ils jeter quelque lumière sur une des questions les plus obscures de la pathologie et contribuer sinon à sa solution du moins à l'établissement d'un programme rationnel de recherches en vue de poursuivre cette solution ? C'est ce que je me propose d'examiner dans ce dernier chapitre.

Je fais abstraction pour le moment de toute hypothèse étiologique parasitaire ou tératologique. Nous avons vu combien cette cause première de l'apparition des tumeurs était encore problématique, mais nous avons vu également que sous l'influence de cette cause inconnue la cellule épithéliale subissait une modification dans sa direction et que cette modification constituait le mécanisme essentiel de la formation des tumeurs épithéliales. C'est uniquement au point de vue de ce mécanisme que nous voulons nous placer pour l'instant ; mais il ne sera pas inutile de jeter auparavant un coup d'œil sur l'histoire thérapeutique des cancers.

On peut diviser les traitements préconisés en vue de la

guérison de ces affections en deux grands groupes fondamentaux. 1° TRAITEMENTS INTERNES PAR MÉDICATION EMPIRIQUE ; 2° TRAITEMENTS DESTRUCTEURS OU MODIFICATEURS.

1° TRAITEMENTS INTERNES. — Les substances les plus diverses ont été tour à tour essayées et recommandées dans ce but ; nous n'avons même pas à en tenter une énumération qui nous entraînerait trop loin et hors du cadre de ces recherches. L'idée directrice qui présidait à leur emploi était l'espoir de trouver pour le cancer un *spécifique* tel que le mercure et l'iodure de potassium pour la syphilis, le quinquina pour la fièvre.

Ces recherches n'ont pour point de départ aucune hypothèse plausible ; elles sont par essence même de nature empirique, aussi ne peut-on en discuter la valeur ou la raison d'être. Sans nier leur utilité nous ne pouvons que les mentionner en passant et souhaiter qu'à défaut d'autre guide le hasard nous procure un jour le spécifique tant désiré.

2° TRAITEMENTS DESTRUCTEURS OU MODIFICATEURS. — Ceux-ci forment le groupe le plus important, groupe qui peut se diviser lui-même en cinq classes principales : *A, extirpation par l'instrument tranchant ou par le thermocautère ; B, destruction par le broyage et l'écrasement sous-cutanés ; C, destruction par les caustiques ou la galvanocaustique ; D, régression par compression ; E, destruction par injections modificatrices.*

Il ne m'appartient ni de définir ni de décrire ces procédés qui sont connus de tous. Je me bornerai à examiner dans quelle mesure ils sont en harmonie avec les données que nous possédons sur l'histologie des cancers épithéliaux.

A. Extirpation par l'instrument tranchant ou par le thermocautère. — L'étude de l'anatomie microscopique des cancers nous apprend que ces affections, nettement caractérisées par des éléments en voie de prolifération anormale, naissent d'un groupe de cellules plus ou moins circonscrit puis se propagent par transformation ou par envahissement. Par conséquent, l'extirpation complète du groupe cellulaire en puissance d'hyperplasie doit amener *théoriquement* la délivrance du malade. En pratique cet heureux résultat se trouve parfois et trop souvent empêché : 1° parce que l'extirpation faite nécessairement au jugé n'a pas été complète, d'où repullulation

locale immédiate des cellules néoplasiques abandonnées sur les lieux ; 2° parce que la zone de transformation, c'est-à-dire celle dans laquelle les cellules en apparence saines sont pourtant encore en puissance d'hyperplasie n'a pas été réséquée ; 3° enfin parce que les éléments néoplasiques mis, au cours de l'opération, en contact avec les tissus sains et les vaisseaux béants s'y sont infiltrés et y ont formé des noyaux secondaires locaux ou éloignés (métastases). Ces trois causes d'insuccès peuvent être évitées dans une certaine mesure par l'amplitude voulue et aussi large que possible de l'extirpation et par la précaution — souvent irréalisable — d'opérer le néoplasme sans le mettre en contact avec les tissus sains qui formeront les parois de la plaie opératoire. J'ajouterai que les faits nombreux d'apparition d'un cancer épithélial chez le même sujet sur un point éloigné de la première opération et après un laps de temps assez considérable pour écarter toute idée d'apport métastatique résultant de la première intervention, permet de supposer que la prédisposition à l'hyperplasie peut exister simultanément en plusieurs points du corps. En d'autres termes, une opération locale aussi heureuse que possible n'entrave nullement une manifestation ultérieure de ce que l'on désigne faute de mieux par le nom de diathèse cancéreuse.

Il y a longtemps d'ailleurs que la chirurgie avait reconnu la nécessité des larges opérations et qu'elle se conforme de son mieux à l'exécution de ce précepte. Peut-être y a-t-il lieu d'insister davantage sur le danger des auto-inoculations, signalées également depuis nombre d'années, mais dont le véritable mécanisme n'a été réellement démontré que par les expériences récentes et fructueuses de greffe et d'inoculation.

B. Destruction par broyage et par écrasement sous-cutanés. Ces procédés, qui ne sont plus employés de nos jours, auraient été imaginés en vue de favoriser la dissémination métastatique des masses néoplasiques, au sein de tous les organes, qu'ils auraient parfaitement rempli leur but (1), mais envisagés comme

(1) M. Moran a réalisé expérimentalement la généralisation métastatique du cancer chez la souris, en procédant à l'écrasement sous-cutané d'une tumeur de la même façon que l'on s'y était pris pour en tenter la destruction.

modes de traitement ils paraissent, *a priori* moins efficaces que l'expectation pure et simple.

C. Destruction par les caustiques chimiques et la galvano-caustique. — Que l'on extirpe un néoplasme par le bistouri ou le thermocautère, qu'on le détruise par un agent susceptible d'annihiler la vitalité de ses cellules, les deux procédés n'en sont pas moins fondamentalement identiques. Les raisons qui dictent à l'opérateur le choix de la méthode à employer ne sont pas de notre compétence et nous n'envisagerons ici que le point de vue histologique de la question pour nous demander si le caustique peut être plus ou moins efficace que le bistouri. Je pense avoir suffisamment insisté sur l'étroite parenté des tissus néoplasiques avec les tissus sains pour n'avoir pas besoin de faire remarquer ici qu'il ne peut guère exister un caustique spécifique, c'est-à-dire un agent qui détruise la vitalité des cellules néoplasiques en les poursuivant dans l'intimité des tissus sains sans altérer aussi ces derniers. Par conséquent, il convient de considérer le caustique comme un destructeur brutal et aveugle de tout tissu vivant. Si son action porte sur une tumeur bien circonscrite, peu développée en profondeur, et si cette action s'étend assez loin pour dépasser les limites de la tumeur, le caustique agira aussi bien que le bistouri, mieux peut-être même parce qu'il évitera les chances d'auto-inoculation par le système circulatoire. Si, au contraire, la tumeur à enlever se trouve intimement enclavée dans les tissus environnants, si par exemple, elle s'infiltre entre des faisceaux musculaires, l'action du caustique n'entravera nullement la prolifération ultérieure des cellules qui n'auront pas été touchées par lui. Dans ce second cas, le bistouri moins brutal et guidé par un œil exercé, sera incontestablement plus utile. Ce sont là d'ailleurs des vérités reconnues et je ne m'y arrête que pour combattre l'idée d'une *action spécifique* de tels ou tels agents chimiques destructeurs. Les mêmes remarques s'appliquent à la galvanocaustique.

D. Résolution par compression. — Ce mode de traitement, fortement préconisé il y a une cinquantaine d'années, est actuellement abandonné et relégué au rang des moyens inutiles. L'opinion des cliniciens ne s'étant naturellement formée sur ce

point qu'après de longues et patientes expériences, je ne saurais avoir la prétention de la modifier par des réflexions personnelles et purement théoriques, mais j'avoue que certaines expériences récentes d'Hertwig au sujet des modifications de l'orientation de la division cellulaire sous l'influence de la compression, m'ont conduit à me demander s'il n'y aurait pas au fond de cette vieille méthode quelque chose de rationnel et de justifié. En présence d'une question aussi ardue et en apparence aussi insoluble que celle de la guérison des néoplasies cancéreuses, le moindre fait positif doit être retenu et soigneusement envisagé sous tous ses aspects. Or, nous verrons tout à l'heure à quels résultats Hertwig est parvenu en soumettant à la compression des œufs en voie de segmentation.

E. Injections modificatrices. — Plusieurs expérimentateurs se sont proposé, en poussant des injections interstitielles de diverses substances, soit dans l'épaisseur des tissus néoplasiques, soit dans leur voisinage, d'en amener la destruction ou la régression. Parmi ces substances, les unes sont des matières colorantes (bleu de méthylène), les autres des caustiques ou du moins des poisons cellulaires (acide picrique), les autres enfin sont des sérums ou des toxines.

A la suite des résultats heureux annoncés par plusieurs expérimentateurs au moyen de sérums de diverses provenances je crus devoir exposer (1895), dans les comptes rendus de la Société de biologie, les raisons qui permettaient de douter de l'interprétation des faits obtenus et de proposer une explication qui permit de concilier l'objectivité de ces faits et l'erreur à laquelle ils avaient donné lieu. Cette explication s'étendant à toutes les injections modificatrices quelles qu'elles soient, je me borne à reproduire textuellement ici ma note de 1895.

« Il est aujourd'hui démontré : 1° que le sérum du sang des animaux infectés par certaines formes microbiennes contient un principe actif particulier ; 2° que ce principe actif inoculé à l'homme lui confère l'immunité vis-à-vis d'espèces microbiennes habituellement pathogènes. Tel est le point de départ, expérimentalement justifié, de la sérothérapie. Ce mode de

traitement est donc rationnellement applicable aux maladies d'origine bactérienne.

« Autant cependant il semble nécessaire d'en utiliser les applications toutes les fois que l'on se trouve en présence d'une affection présentant les caractères de cette étiologie, c'est-à-dire la contagiosité, sinon la transmissibilité par l'inoculation de l'agent pathogène isolé en cultures pures, autant il paraît illogique de l'appliquer au traitement de tous les maux. C'est précisément ce que l'on est en train de faire pour les cancers et les expériences tentées dans cette voie n'ont pour base qu'un rapprochement illégitime des affections microbiennes d'une part et des néoplasies cancéreuses d'autre part.

« Les résultats annoncés prématurément comme des guérisons n'ont au point de vue de leur nombre, de leur durée, de leur interprétation qu'une portée analogue à ceux que l'on a successivement enregistrés après les autres injections modificatrices trop vite préconisées comme curatives des cancers. Tous rentrent dans une même catégorie de phénomènes, et trouvent leur véritable interprétation dans la connaissance de la structure histologique de ces affections.

« Rien n'est moins démontré que la nature, je ne dirai pas microbienne, mais parasitaire des cancers. Ils ne possèdent même pas la contagiosité qui, à défaut de démonstration effective, permet pour certaines autres affections, comme la rage, la syphilis dont on ignore l'agent pathogène, de conclure à l'entrée, dans l'organisme, d'un corps chimique ou figuré venu du dehors et déterminant la maladie. On ne peut, en effet, considérer comme une contagion les cas de transmission de cancers par la greffe expérimentale ou accidentelle de tissus néoplasiques en pleine vitalité. Par conséquent, la voie suivie par les expérimentateurs qui appliquent au traitement des néoplasmes le principe de la sérothérapie est purement empirique. Et rien ne fait mieux ressortir le caractère de ces tentatives que la comparaison des procédés employés par leurs préconisateurs.

« MM. Richet et Héricourt se servent de sérum sanguin d'un âne inoculé avec du suc d'ostéo-sarcome et obtiennent

indifféremment la guérison d'un fibro-sarcome et d'une tumeur indéterminée de l'estomac.

« MM. Emmerich et Scholl guérissent des cancers récidivés du sein et un sarcome de l'épaule par du sérum sanguin de Mouton inoculé au moyen de cultures d'érysipélocoques.

« Enfin M. Coley observe des résultats aussi favorables pour les carcinomes et les sarcomes, indifféremment, après injection de cultures d'érysipélocoques chauffées à 100 degrés et parfois additionnées de toxines du *Bacillus prodigiosus*.

« Il ne saurait être question ici, cela va sans dire, de l'objectivité des phénomènes constatés de très bonne foi par les observateurs que je viens de citer, mais de leur interprétation. Or ces phénomènes me paraissent présenter la même signification que ceux dont on a pu, de longue date, constater la fugacité. Je veux parler des effets produits par les injections locales modificatrices en général dont le mode d'action me paraît être le suivant :

« Les tumeurs sont constituées par un tissu adulte ou embryonnaire, vivant, susceptible par conséquent de subir, sous l'influence de certains agents, tout comme le tissu normal qui les environne, des phénomènes de désorganisation et de régression. De plus, dans presque toutes ces formations, l'élément conjonctif migrateur tient une place importante.

« Les injections modificatrices agissent sur l'ensemble de la masse néoplasique de façons différentes selon leurs propriétés toxiques et probablement chimiotaxiques. Injecte-t-on dans une tumeur de l'huile phosphorée comme l'a fait récemment encore M. Nepveu, de l'acide picrique (Morau) ou tout autre poison cellulaire, les éléments touchés par le réactif périssent immédiatement en même temps que celui-ci se combinant avec les albuminoïdes des tissus forme avec eux des combinaisons insolubles et par conséquent inertes. Les parties ainsi frappées de nécrose aseptique ne tardent pas à être résorbées par les éléments mobiles du tissu conjonctif, et le volume de la tumeur diminue proportionnellement. Dans ce premier cas, l'injection modificatrice agit à la façon d'un simple caustique. Son efficacité est limitée par le fait que jamais son action ne s'étend à tous les éléments constitutifs de la tumeur.

« Plus décevantes encore sont les injections de substances qui n'interviennent que par leur action chimiotaxique sur les leucocytes. On sait par les expériences de Massart et Bordet, de Metchnikoff que les toxines microbiennes présentent au plus haut point ce pouvoir. On sait aussi que la chimiotaxie peut être positive ou négative (Pfeffer, Massart et Bordet).

« Or l'observation microscopique nous démontre que toute tumeur contient, en proportion variable, une masse leucocytaire dont le volume peut osciller dans de larges limites, sans que pour cela le tissu néoplasique proprement dit subisse des fluctuations parallèles. C'est sur cet élément migrateur que l'injection modificatrice exerce son action chimiotaxique et l'on conçoit que dans certains cas particulièrement propices cette chimiotaxie négative puisse être assez considérable pour amener une diminution temporaire et très notable de la masse totale d'une tumeur.

« Par conséquent, régression vraie par destruction partielle et incomplète du tissu néoplasique, régression apparente par raréfaction des éléments conjonctifs migrateurs, parfois production simultanée de ces deux effets, tels sont les phénomènes qui viennent en imposer pour une guérison et qui permettent, en tous cas, d'expliquer à la fois les succès temporaires observés à la suite des injections de substances chimiques les plus dissemblables, l'unité des résultats signalés malgré la diversité de ces substances et enfin la réserve avec laquelle doivent être accueillies de nouvelles expériences tentées dans le même ordre d'idées. »

Trois ans se sont écoulés depuis la publication de cette note et les faits semblent avoir malheureusement donné raison à l'interprétation que j'y avais proposée.

Le court résumé que l'on vient de lire suffira pour montrer à quel point se trouve actuellement la question du traitement des cancers et des cancers épithéliaux en particulier. On a pu voir qu'abstraction faite du traitement destructeur le plus souvent incomplet, aucune hypothèse plausible n'a servi de base aux recherches tentées dans cette voie. Tout au plus la supposition d'une étiologie parasitaire peut-elle expliquer certaines tenta-

tives et encore peut-on dire que ces tentatives n'ont pas été effectuées en dehors de la voie empirique.

La conception acquise par l'observation directe de la désorientation cytotropique des tumeurs n'a pas seulement l'avantage d'éclairer l'histogénèse de ces affections, de créer entre elles un lien naturel qui les relie les unes aux autres et de les considérer comme une des manifestations graduellement accentuées d'un processus pathologique unique. Cette conception nous offre encore la possibilité, ainsi que j'ai eu déjà l'occasion de l'exposer à diverses reprises, d'établir un programme de recherches expérimentales rationnelles.

Si l'on admet — et ici nous sommes dans le domaine des faits facilement vérifiables — la désorientation cellulaire comme la manifestation secondaire d'une cause première ou d'une *force* occasionnant cette désorientation, on est conduit à se demander si l'application d'une cause ou *force* contraire ne pourrait contrebalancer l'action de la cause première encore inconnue. En d'autres termes, abstraction faite de l'étiologie des cancers épithéliaux, ne pourrait-on, en rectifiant la direction cytotropique, imprimer à leurs tissus constitutifs la direction normale grâce à laquelle ils évoluent toujours dans le sens centrifuge ?

Des expériences déjà nombreuses ont prouvé depuis longtemps que la cellule vivante, soit libre, soit rattachée à une formation tissulaire, est susceptible de subir l'influence de divers agents physiques et de s'orienter par rapport aux forces qui la sollicitent. Chacun sait l'action qu'exerce la lumière sur la direction de croissance des végétaux ; la chaleur, l'humidité, la pression possèdent des propriétés analogues ; mais nul agent ne se montre d'une puissance, d'une flexibilité comparables à celles des fluides électriques ou magnétiques. On peut désigner sous le terme général de cytotropisme les modifications de direction imprimées à la cellule vivante par l'action de ces agents et ce sont les principaux faits relatifs à l'étude du cytotropisme que nous allons passer brièvement en revue.

En 1886, M. R. Dubois, faisant croître sur des hosties humides des colonies de *Micrococcus prodigiosus* disposées dans un champ magnétique, constata que les colonies s'orientaient suivant les lignes de force de l'aimant. Dans la même séance où était faite

la communication de M. Dubois, à la Société de Biologie, M. d'Arsonval rappela quelques expériences précédemment instituées par lui et appuya les conclusions de M. Dubois.

Il ne semble pas avoir été fait depuis cette époque de nouvelles recherches en France sur le cytotropisme et ce sont les auteurs allemands qui, à la suite des travaux d'Hermann et de Blasius et Schweizer, contribuent le plus à accroître nos

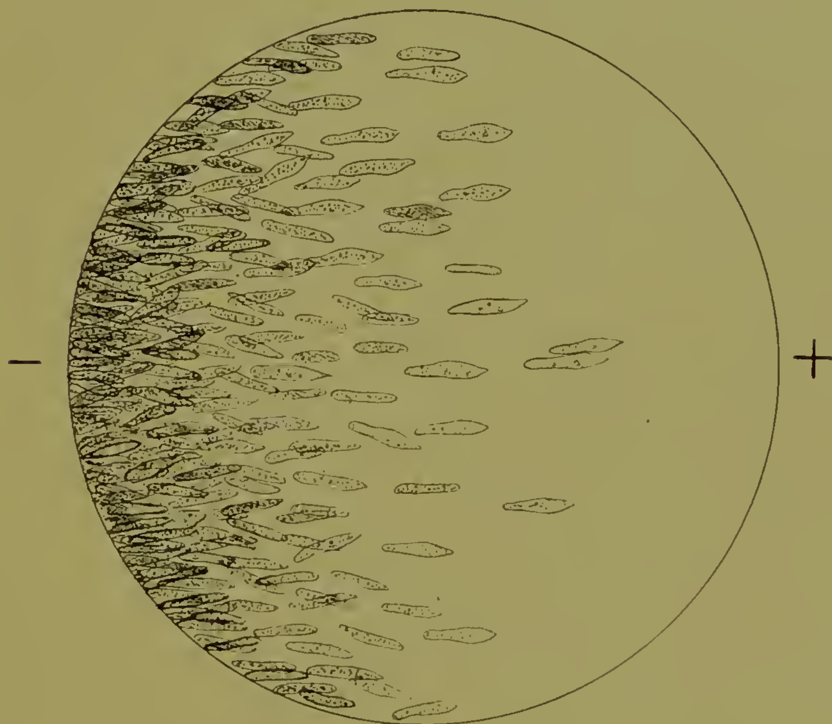


Fig. 141.

Galvanotropisme du *Paramæcium aurelia*, expérience de Verworn. Les organismes se portent vers le pôle — en suivant la direction du courant qui traverse la préparation de + à —.

connaissances sur ce point. Verworn (1889), Roux (1896), Jacoby et Schwyzer (1895), Loeb et Maxwell (1896) Ludloff (1895), constatent l'influence du courant électrique sur la direction cellulaire et tâchent d'en déterminer les lois. Sans entrer dans de longs détails sur ces intéressantes expériences, je me bornerai à relater ici celles de Verworn sur le *Paramæcium aurelia* parce que ce sont celles qui semblent les plus nettes et les plus directement intéressantes pour notre sujet.

Ayant déposé sur une lame de verre une goutte d'eau

contenant de nombreuses Paramœcies qui nageaient vivement dans toutes les directions, Verworn fit passer dans le liquide un courant continu provenant de quelques éléments de pile au bichromate. Immédiatement les Paramœcies — organismes unicellulaires — s'orientèrent suivant le sens du courant et se dirigèrent vers le pôle négatif où elles s'accumulèrent (fig. 141). A chaque inversion de courant elles se retournaient instantanément et se précipitaient vers l'extrémité opposée de la goutte d'eau en dirigeant toujours leur grand axe dans le sens des lignes de passage du flux électrique. La même expérience répétée sur un grand nombre d'organismes (Amibes, Flagellés, etc.) donna des résultats identiques. Certaines espèces cependant (*Spirostomum*) s'orientaient perpendiculairement au courant, d'autres, en petit nombre, semblaient réfractaires à son action.

J'ai très souvent répété l'expérience de Verworn sur les Paramœcies et j'ai toujours constaté leur grande sensibilité à l'action directrice du courant électrique à tel point que j'emploie actuellement ce moyen pour les réunir en un point déterminé d'un vase de culture et les y récolter à loisir. Les organismes pluricellulaires aquatiques, les Rotifères, les Entomostracés, les Copépodes obéissent au courant de la même manière que les Paramœcies. Il m'a semblé par contre que les éléments inertes mais vivants, les globules sanguins par exemple, suivaient une direction opposée et se laissaient transporter vers le pôle positif. Il y a là tout un champ d'expériences extrêmement intéressant à parcourir, mais dont je ne veux extraire que ce qui peut nous intéresser pour le moment. Les expériences de Verworn ont été reprises et complétées par Ludloff en 1895.

Plus récemment encore Galeotti (1896) étendant ces recherches aux cellules tissulaires de la Salamandre reconnut que le courant électrique pouvait avoir une action directrice sur la division cellulaire des éléments de l'épiderme.

L'électricité n'est pas seule à exercer une action cytotropique sur la cellule. Mendelssohn (1895) a reconnu le même pouvoir à la chaleur sur le *Paramœcium aurelia*. Enfin, Hertwig, dans ses belles recherches sur l'influence des agents extérieurs sur la segmentation de l'œuf, reconnaît que le plan de division est

toujours parallèle au plan de compression et que toute modification imprimée à la position de ce dernier se transmet à l'œuf.

Un fait principal ressort de toutes ces expériences à savoir que la cellule obéit aux agents extérieurs et qu'elle s'oriente sous leur influence suivant une direction facile à déterminer. Or la division cellulaire obéit elle aussi à des lois extrêmement précises, relatives à la direction de son grand axe (loi de bipartition de HERTWIG) et si l'on possède le moyen de faire varier la position de cet axe on possède par le fait même celui d'imprimer une direction déterminée à son plan de division (1).

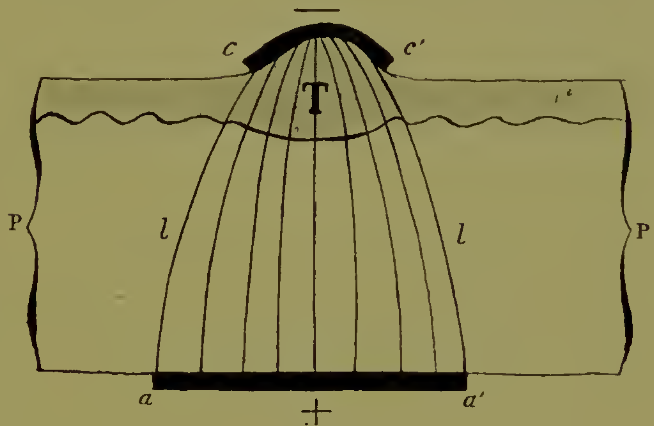


FIG. 142.

Schéma montrant l'application de l'énergie électrique suivant une direction déterminée sur une tumeur épithéliale T, tumeur; *a*, *a'*, anode; *c*, *c'*, cathode; *l l*, lignes de force; P P, parois du corps ou du membre porteur de la tumeur.

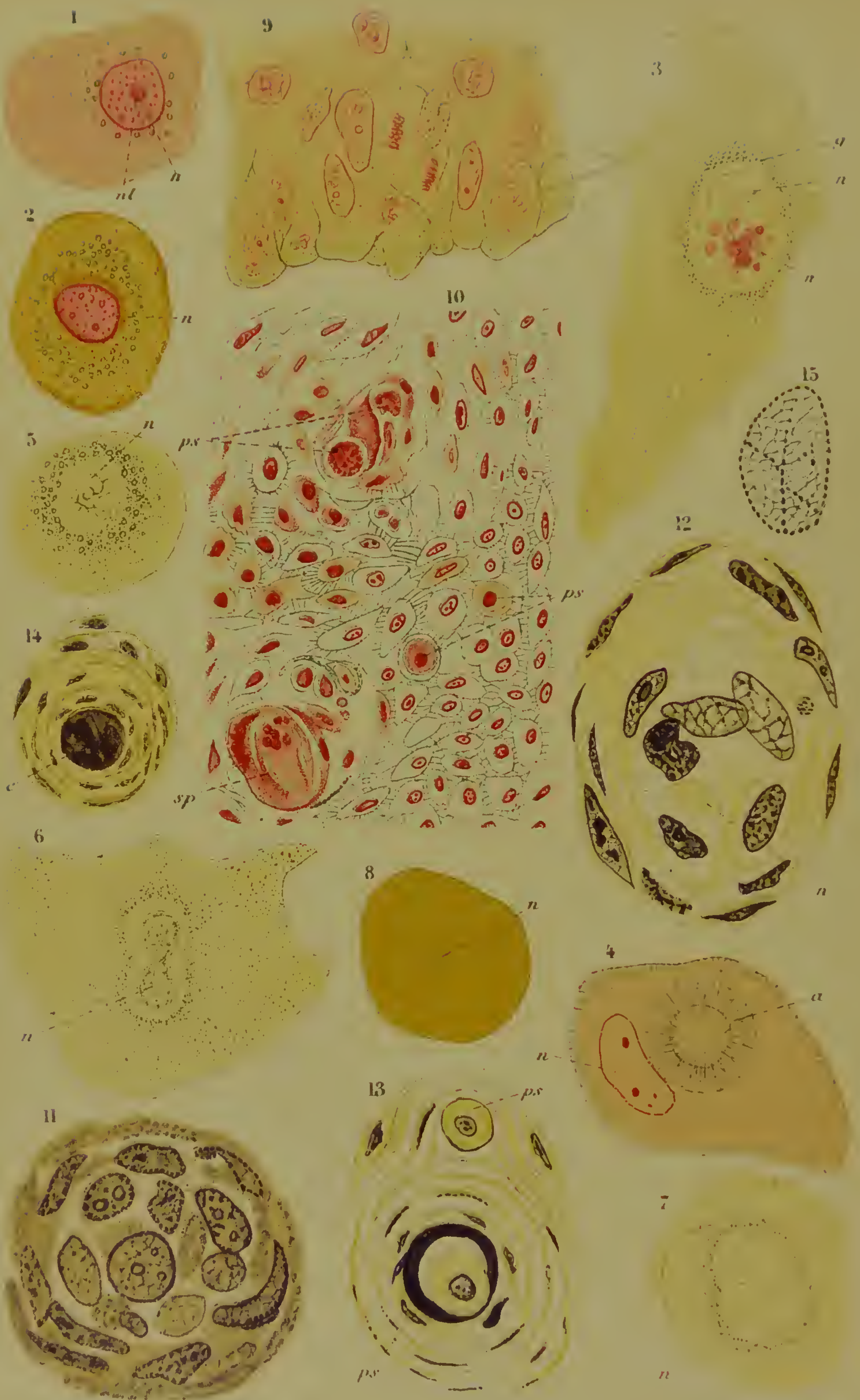
Il ne s'agit point ici, comme on le voit, de simples hypothèses accumulées les unes au-dessus des autres. Certes je n'ai pas la prétention d'inventer de toutes pièces un traitement radical des cancers épithéliaux, mais en me reportant, d'une part, aux constatations que j'ai pu faire sur la désorientation cellulaire dans les tumeurs, en rapprochant, d'autre part, de ces constatations les faits relatifs

(1) « Le plan de division du noyau et de la cellule est déterminé par la position que prennent dans le cytoplasma les centrosomes avec leurs sphères attractives. Nous pouvons légitimement supposer que dans ces éléments se trouve une force ou mieux, un système de forces, les unes attractives, les autres répulsives, variant d'intensité suivant les diverses phases de la division. Chaque sphère attractive exerce sur toutes les molécules du noyau et du cytoplasma une action dont l'intensité varie en raison inverse du carré des distances; dans chaque moitié d'une cellule en division, c'est-à-dire dans chaque future cellule-fille, la sphère attractive se place de telle sorte que la distance moyenne à tous les points de la masse protoplasmique soit aussi petite que possible. Or il est facile de démontrer, soit par l'analyse mathématique, soit par une simple construction géométrique que, dans une cellule de forme ellipsoïdale, les deux sphères, pour remplir cette condition, doivent se trouver sur le grand axe de l'ellipsoïde. L'observation directe des cytodiérèses, dans les œufs et dans les cellules animales et végétales, prouve que c'est en effet cette position que prennent les sphères attractives. » (Henneguy, *La Cellule*, p. 440.)

au cytotropisme expérimental, il me semble assez légitime de baser sur ce rapprochement sinon quelque espoir du moins une indication de recherches.

Il serait prématuré de vouloir dès maintenant instituer chez l'Homme des essais de traitement basés sur ces données. On conçoit d'ailleurs aisément, après ce que je viens de dire, de quelle façon devraient être conduits ces essais. La détermination des propriétés cytotropiques de nos propres tissus indiquera la marche à suivre, et le schéma ci-joint (fig. 142) n'est qu'une ébauche destinée à montrer de quelle façon je rattache les faits de désorientation néoplasique à ceux de cytotropisme expérimental.

Pourrait-on d'ailleurs chercher autre part que dans l'étude de la mécanique cellulaire le fil conducteur de la thérapeutique des cancers le jour où ces affections seraient définitivement classées parmi les tératomes ? Force nous sera bien un jour, si rien ne vient confirmer les persévérants efforts de ces dernières années, de renoncer à l'encourageante hypothèse d'un parasite plus ou moins facile à attaquer et à combattre. Devrons-nous par cela même nous déclarer impuissants, renoncer à trouver hors des voies ouvertes par la microbiologie un nouveau terrain plus ferme encore et retomber dans le domaine si hasardeux et si désespérant de la thérapeutique empirique. Je ne le crois pas ; seule la méthode expérimentale appuyée sur les bases rationnelles édifiées par l'esprit le plus puissant du siècle, l'immortel Claude Bernard, permettra, grâce à l'étude des phénomènes cellulaires, d'arriver un jour à la solution d'un des problèmes les plus importants et les plus difficiles de la Pathologie.



Fabre Domergue del *Ed. Oberlin lith*

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE I

Fig. 1-9. — Papillome compliqué de la peau (région sacrée). Les figures 1-8 au grossissement de $\frac{800}{1}$, la figure 9 à celui de $\frac{300}{1}$.

1. Cellule en voie de desquamation, mais encore vivante ; autour du noyau (*n*) fortement coloré et muni d'un gros nucléole *n'*, se voient des granulations hyalines, premier indice de dégénérescence.

2. Élément plus âgé et plus profondément altéré ; le noyau *n* est encore colorable par les réactifs, mais la chromatine se dispose annulairement contre ses parois. La dégénérescence du corps protoplasmique se traduit par une accumulation de granulations hyalines et une condensation périphérique.

3. Grande cellule, desquamée, complètement kératinisée et dont le noyau *nn* segmenté en deux contient encore quelques grains chromatiques. Le protoplasma jaunâtre est fortement granuleux autour du noyau.

4. Élément encore jeune contenant, outre un noyau en voie d'atrophie *n*, un corps globuleux radiairement strié *a*, résultant soit de la coupe d'un prolongement cellulaire invaginé dans la cellule, soit d'une cellule incluse complètement dégénérée.

5, 6, 7. Trois éléments desquamés, complètement kératinisés et parvenus au stade ultime de leur évolution.

8. Cellule ronde, réfringente dont le noyau *n* ne se présente plus que sous forme d'un amas de granulations de même nature que celles contenues autour du noyau dans les éléments plus jeunes.

9. Une partie de la couche basilaire de la tumeur présentant des cellules en voie de prolifération et à divers stades de cytodiérèse.

Les figures 1-8 proviennent d'une dissociation faite sur le frais dans une solution d'acide osmique à 1 p. 100 et montée dans la glycérine picrocarminée. La figure 8, d'une préparation colorée par la safranine et montée dans le baume.

Fig. 10. — Grossissement de $\frac{250}{1}$. Carcinome dermique adulte (malpighien) de la langue, présentant des cellules et des groupes de cellules *ps* en voie de kératinisation au milieu d'éléments jeunes en état de vie active. Coloration par la safranine d'Henneguy, montage au baume.

Fig. 11-15. — Carcinome dermique adulte (malpighien) de la langue. Toutes les figures au grossissement de $\frac{400}{1}$, sauf la figure 15 grossie $\frac{800}{1}$.

11. Groupe de cellules jeunes en état de vie active disposées concentriquement et constituant le stade de début d'un globe épidermique.

12. Globe épidermique plus avancé et dont les éléments sont en voie de kératinisation.

13-14. Deux globes épidermiques complets : l'un (14) contient au centre une cellule complètement kératinisée en état d'hyperchromatie, l'autre (13) deux cellules globuleuses *ps* kératinisées. La cellule inférieure se trouvait contenue dans une autre plus grande qui présentait de la métachromatie.

15. Noyau cellulaire en voie de raréfaction chromatique.

Les figures 1-15 proviennent d'une préparation colorée à l'hématoxyline et au picroxylol.

PLANCHE II

Dégénérescences cellulaires provenant de divers carcinomes ou épithéliomes malpighiens et évoluant vers la kératinisation.

Les figures 16-22, 24, 25, 29-34 sont tirées de préparations d'un carcinome malpighien de la langue; les autres d'un épithéliome du même organe à cytodiérèse moins complètement désorientée. La figure 35 est une partie plus grossie de la figure 10 incluse dans le texte.

Les figures 18, 24, 24, 30, 34 proviennent de préparations colorées à l'hématoxyline; les autres, de préparations colorées à la safranine. Le grossissement est de $\frac{800}{1}$ pour toutes les figures, sauf pour les figures 21 $\frac{500}{1}$, 35 et 36 $\frac{250}{1}$.

Fig. 16. — Cellule jeune à noyau fortement coloré, à peu près normal, entourée d'une capsule de kératine, et dont le protoplasma présente une radiation finement marquée.

Fig. 17. — Élément à peu près semblable au premier, mais avec les mêmes caractères plus accentués.

Fig. 18. — Cellule encapsulée à protoplasma strié radiairement, dont le noyau présente une répartition chromatique analogue à celle que l'on observe aux premiers et aux derniers stades de la karyokinèse.

Fig. 19. — Cellule encapsulée avec un noyau légèrement dégénéré, et de nombreux grains chromatiques épars dans son protoplasma.

Fig. 20. — Stade dit *amœbiforme* d'une cellule encapsulée dont le protoplasma s'est rétracté en contractant des adhérences irrégulières avec la membrane d'enveloppe. Le noyau est à peu près normal.

Fig. 21. — Groupe de cellules au milieu duquel se trouve une cellule encapsulée, rayonnée, dont une partie du noyau a subi la dégénérescence cornée, et dont l'autre est demeurée intacte.

Fig. 22. — Cellule nue, à protoplasma radié, fortement et densément coloré autour d'un noyau intact.

Fig. 23. — Deux cellules encapsulées et dont l'inférieure est déprimée en calotte par la supérieure. Le protoplasma se raréfie et disparaît, les noyaux ont subi un commencement d'altération.

Fig. 24. — Cellule encapsulée entourée de quelques cellules comprimées. Kératinisation totale. Hyperchromatie du résidu nucléaire.

Fig. 25. — Cellule encapsulée contenant deux cellules-filles également encapsulées. La cellule-mère a son protoplasma rétracté et présente un noyau à peu



Fabre Domergue, del. *Ed. Oberlin, lith.*

41 n

37 c b d

44 n

42 n

46

40 c b d a a

54

43 n

38

45

47 n

48 n' n

56 i n c

55 c n n l

50 n

49 n

51 n n

52 p d

39

53 n

Fabre-Domergue del.

Ed. Oberlin lith

près normal *n*. La cellule-fille supérieure *c* présente un noyau à peu près normal, un autre kératinisé et un protoplasma hyalin également kératinisé. Le contenu total de la cellule-fille inférieure *c'* est réduit en une masse hyaline frappée d'hyperchromatie.

Fig. 26. — Grande cellule à double membrane d'enveloppe contenant plusieurs noyaux à divers degrés d'altération. Le protoplasma fortement rétracté a subi une dégénérescence périphérique qui se traduit en coupe optique par un anneau hyalin *a*.

Fig. 27. — Élément analogue au précédent, mais dont les diverses parties sont plus complètement dégénérées.

Fig. 28. — Cellule encapsulée uniformément kératinisée. Le noyau *n* est homogène, hyalin et ne se distingue du protoplasma que par sa coloration plus foncée.

Fig. 29. — Élément analogue au précédent. Le noyau a subi l'hyperchromatie.

Fig. 30. — Phase de dégénérescence un peu moins accentuée que précédemment. Le noyau présente encore quelques vestiges de chromatine.

Fig. 31. — Cellule nue dont une partie du noyau *n* a gardé ses caractères habituels, tandis que l'autre *n'* est encapsulée et frappée d'hyperchromatie.

Fig. 32. — Cellule en voie de kératinisation totale.

Fig. 33. — Cellule kératinisée à membrane d'enveloppe peu accusée et dont le noyau fragmenté subit également la kératinisation.

Fig. 34. — Globe hyalin, homogène, résultant de la kératinisation totale d'une cellule épithéliale.

Fig. 35. — Groupe de cellules frappées d'altération. Les noyaux de la plupart d'entre elles sont entourés d'une zone dense fortement colorée ; leur protoplasma est hyalin, homogène, et les filaments d'union beaucoup plus gros et plus visibles qu'à l'état normal. En *a* et *b*, l'on voit deux éléments unis et pluricellulaires résultant d'un processus analogue de kératinisation. A l'angle supérieur droit de la figure, les éléments passent peu à peu à l'état normal.

Fig. 36. — Groupe de cellules à protoplasma raréfié, à parois épaissies correspondant au type des *cellules claires* d'Albarran.

PLANCHE III

Fig. 37-50. — Dégénérescences cellulaires provenant d'épithéliomes kystiques du maxillaire. Les figures 37, 38 et 40 au grossissement de $\frac{400}{1}$; les autres à celui de $\frac{800}{1}$.

Fig. 37. — Coupe verticale de la paroi d'un kyste du maxillaire inférieur droit. Coloration par la méthode de Gram et l'éosine. *d*, paroi du kyste formé de fibres conjonctives denses entrelacées. *b*, couche basilaire de l'épithélium *c*, cellules en voie de dégénérescence et de desquamation.

Fig. 38. — Villosité conjonctive prélevée par une ponction dans la cavité d'un épithéliome kystique du maxillaire. Acide osmique, picro-carmin. La villosité qui contient à son centre un capillaire gorgé de globules rouges présente, implantées sur sa surface, des cellules épithéliales à divers stades de dégénérescence.

Fig. 39. — Terme ultime de la dégénérescence cellulaire du revêtement épithélial figuré en 37. On y voit, au milieu d'une masse granuleuse, des cellules encore entières, ratatinées ; d'autres, qui ne sont plus représentées que par des résidus nucléaires.

Fig. 40. — Coupe verticale de la paroi d'un kyste du cas figuré au n° 37. Dans un derme fibreux et dense *d* s'enfoncent des diverticules *a* de la couche basilaire *b*. Les cellules les plus superficielles de l'épithélium, au lieu de s'aplatir et de se desquamer, se détachent sous la forme globuleuse. Carmin boriqué, picro-xylol.

Fig. 41-46. — Diverses phases de la dégénérescence cellulaire provenant des cas de la figure 37. Méthode de Gram. Éosine.

Fig. 47-50. — Formes d'altération des cellules provenant de la coupe figurée en 40. Dans la figure 47 l'on voit une cellule morte, dont le protoplasma est rempli de sphérules pigmentaires et dont le noyau kyalin a perdu toute sa chromatine. Dans la figure 48, l'un des noyaux est normal ; l'autre a subi la dégénérescence granuleuse. Dans la figure 49, la cellule entière est frappée de dégénérescence. Il en est de même de la cellule représentée *fig.* 50, mais ici le noyau présente une hyperchromatie très accentuée.

Fig. 51-54. — Dégénérescences cellulaires provenant d'un épithéliome embryonnaire de la peau (plante du pied). $\frac{800}{1}$.

Dans la figure 53, la dégénérescence hyaline frappe uniformément toute la cellule, mais les noyaux gardent encore quelques fragments de leurs filaments chromatiques, tandis que ceux-ci disparaissent de plus en plus dans les cellules 50 et 51 jusqu'à ne plus donner qu'une masse amorphe irrégulière représentée en 54. Safranine.

Fig. 55. — Cellule d'un carcinome du sein contenant en *c* une inclusion chromatique isolée. Safranine.

Fig. 56. — Coupe d'un épithéliome villeux de la vessie. Au milieu d'éléments de dimension normale, l'on aperçoit au centre une grande cellule *c* à contours irréguliers présentant absolument l'aspect d'une cellule ovulaire. Son protoplasma est finement strié radiairement ; son noyau arrondi à parois nettes présente des filaments granuleux, pelotonnés, mais qui n'ont point fixé la matière colorante (safranine). Cette cellule, énorme relativement au volume de ses voisines, rappelle tout à fait un œuf amœboïde de spongiaire. Elle existait seule dans un grand nombre de coupes faites sur la tumeur. En *i*, l'on voit une cellule de dimension à peu près normale, et dont le noyau a subi la dégénérescence hyaline. $\frac{300}{1}$.

PLANCHE IV

Dans cette planche se trouvent groupées les diverses formes de l'altération cellulaire observées dans les tumeurs épithéliales embryonnaires et frappant, soit toute la cellule, soit seulement une de ses parties.

Toutes les figures sont dessinées au grossissement uniforme de $\frac{800}{1}$. Elles sont extraites de préparations colorées par la méthode d'Henneguy à la safranine, à l'exception des figures 64, 72, 74, 77, qui sont colorées par l'hématoxyline de Delafield. Ces dernières proviennent d'un carcinome de la glande parotide ;



Fabre Domergue, del.

Ed. Oberlin, lith.

les autres, de divers carcinomes du sein. Celles de la glande parotide sont nues, les autres sont toutes des cellules encapsulées.

Fig. 57. — Cellule d'un carcinome du sein à noyau et à protoplasma normalement constitués. Elle ne diffère de ses voisines que par sa membrane d'enveloppe dense et réfringente.

Fig. 58. — Élément identique au précédent, mais à noyau profondément lobé (noyau bourgeonnant).

Fig. 59. — Cellule altérée dont le protoplasma s'est rétracté et a subi la dégénérescence hyaline, en présentant de nombreux filaments rayonnés qui le rattachent à la membrane d'enveloppe.

Fig. 60, 61, 66. — Phases d'altération analogues montrant la formation des filaments rayonnés dans les cellules encapsulées.

Fig. 62 et 63. — Cellules à protoplasma rétracté contenant un noyau en voie d'altération *n*.

Fig. 64. — Grande cellule à noyau normal; mais à protoplasma contracté en boule dans une capsule presque vide.

Fig. 65. — Noyau d'une cellule en voie de dégénérescence.

Fig. 67. — Groupe de cellules diversement altérées. La grande cellule encapsulée *ps* contient un noyau normal, mais un protoplasma complètement dégénéré et hyalin. Contre elle, un noyau *n*, dont on n'a pas représenté le corps cellulaire, s'accole en croissant. Au-dessus se voient deux granulations chromatiques isolées et une petite cellule qui en contient une autre *n'*.

Fig. 68. — Cellule altérée à noyau rétracté et à protaplasma hyalin.

Fig. 69. — Cellule à noyau bourgeonnant. L'un des quatre nucléoles seul a subi la dégénérescence hyaline (comparer à 74, 77).

Fig. 70. — Dégénérescence hyaline d'une partie d'un noyau cellulaire, ou peut-être de l'un des deux noyaux de la cellule.

Fig. 71. — A côté de deux cellules jeunes provenant d'une division récente, l'on en voit une dont le noyau seul persiste sous forme d'une masse lobuleuse rétractée.

Fig. 72. — Inclusion nucléaire hyaline dans une cellule nue.

Fig. 73. — Cellule rétractée à noyau et à protoplasma à peu près normaux.

Fig. 74 *et* 77. — Deux formes d'inclusion hyaline du noyau dans des cellules nues. Dans la figure 74, la matière du noyau est refoulée par les inclusions, de façon à former une trame spongieuse ; de plus, l'on voit en *pp* des inclusions intraprotoplasmiques de même nature. Dans la cellule 77, l'inclusion intranucléaire est unique et recouverte d'une mince couche de chromatine.

Fig. 75. — Cellule à noyau vésiculeux *n* remplissant presque entièrement le corps protoplasmique.

Fig. 76. — Groupe cellulaire contenant une cellule encapsulée dont le protoplasma ne renferme plus de noyau. Celui-ci *n'* gît sur le côté sous forme d'une masse fortement colorée.

Fig. 78. — Dégénérescence hyaline totale du protoplasma et du noyau.

Fig. 79. — Cellule contenant dans un protoplasma très rétracté deux noyaux dont l'un présente encore des vestiges de chromatine, et dont l'autre est totalement altéré.

Fig. 80. — Fragmentation et désorganisation du noyau dans le protoplasma cellulaire. Chaque sphère nucléaire ne présente plus qu'une couche discontinue

de chromatine dont la coupe optique donne l'illusion de croissants ou de corps falciformes.

Fig. 81 *et* 82. — Phases de la fragmentation des grains chromatiques dans le protoplasma cellulaire.

Fig. 83. — Grande cellule contenant des sphères achromatiques en voie de dégénérescence hyaline.

Fig. 84. — Hyperchromatie des résidus nucléaires.

Fig. 85 et 86. — Pseudo-croissants résultant de la dégénérescence des grains nucléaires disséminés dans le protoplasma et frappés d'hyperchromatie.

Fig. 87. — Cellule altérée contenant, outre des grains épars, un gros croissant hyperchromatique.

Fig. 88. — Cellule altérée, dont le protoplasma a disparu, et dans laquelle le noyau ne représente plus qu'une masse hyaline contenant une calotte discontinue de chromatine frappée d'hyperchromatie.

PLANCHE IV *bis* (1).

La plupart des figures de cette planche représentent des altérations comparables ou identiques à celles de la planche précédente, mais portant sur des éléments inclus dans une autre cellule (physaliphores). Les figures colorées à l'hématoxyline proviennent du carcinome de la parotide, les autres de divers carcinomes du sein. Toutes sont dessinées au grossissement uniforme de $\frac{800}{1}$.

Fig. 89. — Cellule à noyau bourgeonnant.

Fig. 90. — Grande cellule à noyaux multiples. En *n'* se voit un noyau arborescent représentant, sans doute, une forme anormale de multiplication par bourgeonnement.

Fig. 91. — Cellule à noyau bourgeonnant, dont certains diverticules *n'* se détachent sous forme de simples inclusions chromatiques.

Fig. 92. — Diverses phases de la transformation de bourgeons nucléaires en inclusions chromatiques simples *n'*.

Fig. 93. — Cellule contenant : 1° une cellule-fille encapsulée en voie d'étranglement ; 2° des inclusions chromatiques simples *n'* ; 3° des granulations pigmentaires *p* ; 4° des noyaux soit normaux, soit altérés, et en voie de dégénérescence.

Fig. 94. — Cellule dont le noyau renferme une inclusion hyaline contenant elle-même des grains chromatiques très petits.

Fig. 95. — Grand élément multinucléaire renfermant une cellule-fille encapsulée *ps*, analogue à celle figurée en 84.

Fig. 96. — Cellule à noyau normal chargée de granulations pigmentaires.

Fig. 97. — Cellule nue contenant une cellule-fille *ps* encapsulée, analogue à celle figurée en 64 et une vésicule vide.

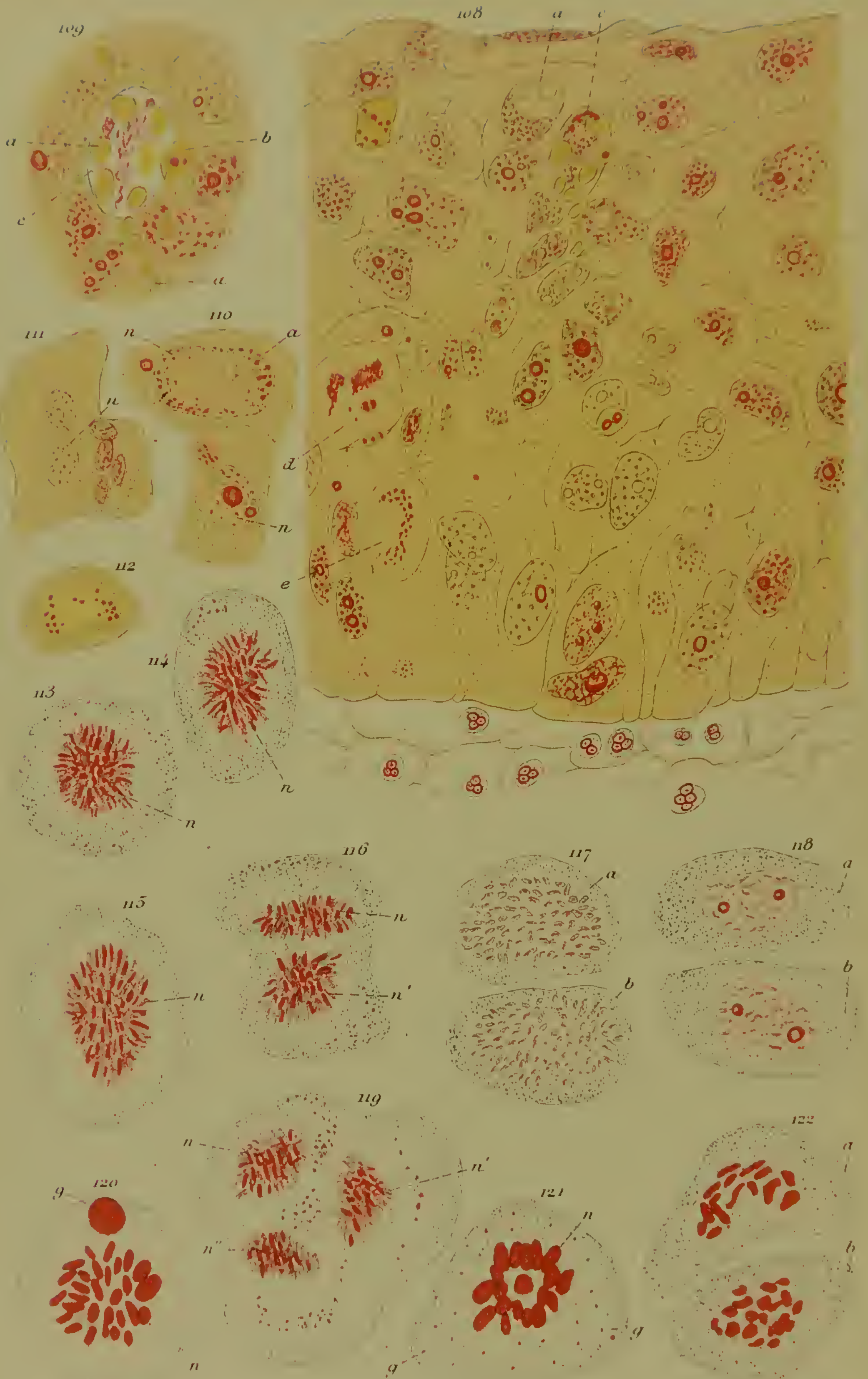
Fig. 98. — Cellule-fille encapsulée et incluse, comparable à la cellule 78, mais dont le noyau a conservé encore des vestiges de chromatine.

(1) A cette planche se rapportent les figures désignées dans le texte comme appartenant à la planche V.



Fabre-Domergue, del. *Ed. Oberlin, lith.*

Pl. VI.



Fabre Domergue del

Oberlin lith

Fig. 99. — Cellule complètement altérée à gros noyau isolé, renfermant quelques grains chromatiques.

Fig. 100. — Grande cellule physaliphore renfermant, outre ses noyaux propres, six cellules-filles encapsulées à divers degrés d'altération.

Fig. 101, 102 *et* 103. — Formes diverses de cellules-filles encapsulées en voie de dégénérescence.

Fig. 104. — Grande cellule à deux noyaux, dont l'un subit la fragmentation, et se transforme en poussière chromatique.

Fig. 105. — Cellule-fille ayant subi la dégénérescence hyaline totale, mais dans laquelle se voient encore les vestiges du noyau et de son nucléole.

Fig. 106. — Altérations nucléaires dans une cellule qui contient : 1° un noyau normal ; 2° des grains et des inclusions chromatiques ; 3° un noyau dégénéré avec des inclusions hyalines.

Fig. 107. — Cellule-fille dégénérée, contenant une inclusion hyaline à côté d'un résidu cellulaire.

PLANCHE V

Fig. 108-112. — Épithéliome du sinus maxillaire. La figure 108 au grossissement de $\frac{500}{1}$, les figures 109-112 au grossissement de $\frac{800}{1}$.

Fig. 108. — Coupe perpendiculaire d'un fragment de l'épithéliome montrant les cellules à divers degrés d'altération *a, c, d, e.* La plupart contiennent des boules colloïdes homogènes sans traces de résidus nucléaires.

Fig. 109. — Région cellulaire de la préparation précédente (en *c*) plus fortement grossie pour montrer une cellule en voie de chromatolyse et contenant des globes colloïdes *a*. En *b* se voit un globe colloïde contenant un résidu nucléaire central.

Fig. 110-111. — Diverses formes d'altération cellulaire.

Fig. 112. — Cellule frappée de dégénérescence totale. Le noyau est complètement dégénéré, mais ses contours sont restés visibles et dans son intérieur présentent quelques vestiges de chromatine fortement colorés.

Fig. 113-122. — Division cellulaire mixte observée dans un carcinome du sein. $\frac{800}{1}$ (Voir page 56).

Fig. 113-118. — Six phases successives de la division.

Fig. 119. — Division mixte tripolaire.

Fig. 120-122. Altérations nucléaires frappant des cellules en voie de division.

BIBLIOGRAPHIE[1]

ADAMKIEWICZ. — *Ueber die Giftigkeit der bösartigen Geschwülste.* Wien. med. Blätter, 1890, p. 403.

— *Weitere Beobachtungen über die Giftigkeit der bösartigen Geschwülste.* Wien. med. Blätter, 1891, p. 48.

— *Zur Krebsfrage.* Fortschrift d. Medicin, 1893, n° 13.

— *Noch einmal der Krebs.* Fortschr. d. Medicin, 1893, n° 15.

— *Untersuchung über den Krebs und das Princip seiner Behandlung.* Experimentall und klinisch. Wien und Leipzig. Braunmüller, 1893.

ADLER. — *Protozoa und Carcinoma.* American journal of medical sciences. CVII, 1894, p. 63.

ALBARRAN. — *Sur des tumeurs épithéliales contenant des Psorospermies.* Soc. de Biol., 1889, p. 265-268.

— *Congrès de médecine internationale de Berlin.* Août 1890.

— *Congrès français de Chirurgie.* Paris, avril 1891.

— *Tumeurs de la vessie.* Paris, Steinheil, 1892.

— et BERNARD. — *Sur un cas de tumeur épithéliale due à la Bilharzia hœmatobia.* Arch. de méd. expériment., n° 6, nov. 1897.

ALBERTS. — *Das carcinom.* Jena, 1887.

ARLOING et TRIPIER. — *Lésions organiques de nature parasitaire chez le poulet. Transmission par la voie digestive à des animaux de même espèce.* Assoc. fr. p. l'avanc. des sc., 1873, p. 810.

ARNOLD (J.). — *Ueber feinere Zellen unter normalen und pathologischen Bedingungen.* Virchow's Archiv, t. 77, 1879.

— *Beobachtungen über Kerntheilungen in der Zellen der Geschwülste.* Virchow's Archiv, Bd. 78, 1879, p. 279-301, pl. V et VI.

— *Beobachtungen über Kerne und Kerntheilungen in den Zellen der Kaschenmarkes.* Virchow's Archiv, Bd. 93, 1883.

— *Ueber Kerntheilung und vielkernige zellen.* Virchow's Archiv, Bd. 98, 1884, p. 501.

ASKANAZY. — *Die bösartigen Geschwülste der in der Niere eingeschlossenen Nebennieren Keime.* Beitræge z. Path. Anat., Bd. XIV, 1893, p. 633-70, taf. III und IV.

AUDIBERT. — *De la généralisation du cancer de l'estomac.* Th. Paris, 1877.

BABÈS. — *Observations sur quelques lésions infectieuses des muqueuses et de la peau.* Journal de l'Anat., 1884, p. 39-70, pl. I-IV.

BALBIANI. — *Leçons sur les Sporozoaires faites au Collège de France.* Paris, 1884.

BALZER et MÉNÉTRIER. — *Étude sur un cas d'adénomes sébacés de la face*

(1) Cette bibliographie ne contient que les principaux travaux consultés au cours de la préparation et de la rédaction du présent ouvrage. Elle doit donc être considérée non comme un index complet, mais comme un aperçu des travaux originaux sur le sujet.

et du cuir chevelu. Arch. de Physiol., 3e série, t. VI, 1885, p. 564-576, pl. XV.

BARABAN et SAINT-REMY. — *Sur un cas de tubes psorospermiques observés chez l'Homme*. Soc. de Biologie, 1894, p. 201.

BARD (L.). — *Anatomie pathologique générale des tumeurs, leur nature et leur classification physiologique*. Arch. de physiol., 3e série, t. V, 1885, p. 427-465.

— *Des tumeurs du type épithélial*. Arch. de physiol., 3e série, t. VI, 1885, p. 498-526.

— *La spécificité cellulaire et l'histogénèse chez l'embryon*. Arch. de physiol., 3e série, t. VII, 1886, p. 406-420.

— *De l'induction vitale ou influence spécifique à distance des éléments cellulaires les uns sur les autres*. Arch. de méd. exp., t. II, 1890, p. 387-410.

— *La spécificité cellulaire et ses principales conséquences*. Semaine médicale, 1894, p. 113-120.

— *Sur la pathogénie du cancer*. Semaine médicale, 1894, p. 446.

BAUMGARTEN (P.). — *Ueber Scheuerlen's carcinombacillus*. Centralbl. f. Bakt., Bd. III, 1888.

BEADLES. — *On some histological changes in the breast found in association with glandular carcinoma*. Tr. of. the Path. Soc. of. London, vol. XLIII, 1892, p. 175-183.

BESNIER. — *Sur un cas de tumeurs de la peau*. Ann. de derm. et de syph., t. II, n° 4, 1881.

BILLROTH. — *Ueber die Einwirkungen lebender Pflanzen und Thierzellen auf einander*. Wiener Klin. Wochenschr., X, 1890, 43 p.

BIRCH-HIRSCHFELD. — *Lehrbuch der Pathol. Anat.* 3e Aufl. 1886.

BOINET (E.). — *Transmission aux animaux du cancer de l'homme*. C. r. Soc. de Biologie, t. 46, 1894, p. 475.

BONOME (A.). — *Ueber parasitäre Ictero-Hämaturia der Schafe: Beitrag zum Studien der Amœto-Sporidrin*. Virchow's Archiv, Bd. 139, 1895.

BORREL. — *Sur la signification des figures décrites comme coccidies dans les épithéliomas*. Arch. de méd. exp., t. II, 1890, p. 786-797, pl. XII.

— *De la division du noyau et de la division cellulaire dans les tumeurs épithéliales*. Soc. de Biologie, 1891, p. 428-430.

— *De la division du noyau et de la division cellulaire dans les tumeurs épithéliales*. Journal de l'Anat., t. XXVII, 1892, p. 129-142, pl IX et X.

— *Évolution cellulaire et parasitisme dans l'épithélioma*. Thèse, Montpellier, 1892, 30 p., 2 pl.

— *Sur un mode de formation cellulaire intranucléaire pouvant éveiller à tort l'idée de parasites dans l'épithélioma*. Soc. de Biologie, 1892, p. 14-16.

BOVERI. — *Zellen-Studien. Jenaische Zeitschr.* XXI, 1887; XXII, 1888.

BOYCE and GILES. — *Sporoza and Cancer*. The Reporton. Proceedings of. th. R. Soc., 1893.

BRAULT. — *De l'origine non bactérienne du carcinome*. Arch. générales de méd., 1885, 82 p.

— *Sur le développement des épithéliomas d'origine ectodermique et en particulier sur les modifications des cellules qui le constituent*. Presse médicale, 1894, n° 28.

— *La glycogénèse dans les tumeurs*. Arch. des Sc. médicales, 1896.

BRAUN (M.). — *Die tierischen Parasiten des Menschen*. 2e éd., in-8°, 383 p. mit fig., Würzburg, 1895.

BROCA. — *Traité des tumeurs*, 1866-69.

BUCHER (R.). — *Beiträge zur Lehre von Carcinom. Zur Casuistik und Beurtheilung der multiplen Carcinome*. Beitr. z. path. Anat., Bd. XIV, 1893, p. 71-131.

BURCHARDT. — *Ueber ein Coccidium im Schleimkrebse des Menschen und seine Dauersporencyste*. Virchow's Archiv, Bd. 131, 1893.

BUSSE. — *Ueber parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Züchtung*. Centralbl. f. Bakt., Bd. XVI, 1894.

— *Ueber Saccharomycosis, hominis.* Virchow's Archiv, Bd. 140, 1895.
— *Exper. Untersuch über Saccharomycosis.* Virchow's Archiv, bd. 144, 1896.
Bütschli. — *Protozoa. Bronn's Klassen und Ordnungen. vol. I. Sarkodina und Sporozoa.*
Cadiat. — *Du développement des tumeurs cystiques du sein.* Journal de l'Anat., 1874, p. 183-206, pl. IV et V.
Cadiot, Gilbert et Roger. — *Les tumeurs malignes chez les animaux.* Presse médicale, 2e année, 1894, p. 219.
Cattle. — *Observations on the cell enclosures met with in carcinoma.* Brit. med. J., 1893, p. 857. Analysé dans C. f. Bakt., t. 14, 1893, p. 811.
Cazin. — *Contribution à l'étude des dégénérescences cellulaires.* Journal de l'Anat., t. XXVI, 1890, p. 593-601, pl. XV.
— *Les sporozoaires.* Sem. médicale, 1891, p. 355.
— *La théorie parasitaire du cancer.* Arch. gén. de médecine, 1892, 23 p.
— *De la spécificité cellulaire dans les cancers épithéliaux.* Assoc. française p. l'av. des sc., 1893, et Sem. méd., 1893, p. 404.
— *Des origines et des modes de transmission du cancer.* Th. Paris, 1894, 95 p.
Chambard. — *Note sur un cas de cancer primitif de la peau (carcinome réticulé).* Travaux du Lab. d'histologie du Collège de France, 1879-80, p. 99-122, pl. IV.
Claessen (J.). — *Ein Beitrag zur Frage über die in carcinomzellen gefundenen Einschlüsse.* Beitr. z. Path. Anat., Bd. XIV, 1893, p. 1-10, taf. I.
Clarke (J.). — *A case of psorospermial cysts of the left Kidney and ureter and of the bladder, with hydronephrosis of the Kidney.* Trans. of. the Pathol. Soc. of London, vol. 43, 1892, p. 94-99, pl. IV.
— *Cancer, sarcoma and other morbids growths considered in relation to the sporozoa.* 1 vol. in-18, Baill. Tyndall, London, 1893, 97 p.
Cohnheim. — *Vorlesungen über allgemeine. Pathologie*, Bd. I, 1882.
Coley (W.-B). — *Treatment of inoperable malignant tumors with the toxines of erysipelas and the Bacillus prodigiosus.* The American journal of the med. sc., t. CVIII, n° 267, 1894, Juli.
Collard de Martigny. — *Observ. sur la composition et sur la nature des hydatides.* Journal de Chimie méd., 1829.
Cornil. — *Recherches sur la structure de la muqueuse du col utérin à l'état normal.* Journal de l'Anat., 1864, p. 386-403, pl. XIII.
— *Mémoire sur les tumeurs épithéliales du col de l'utérus.* Journal de l'Anat., 1864, p. 472-507, 627-659, pl. XIV et XV.
— *Sur la production des tumeurs épithéliales sur les nerfs.* Journal de l'Anat., 1864, p. 183-198, pl. IV.
— *Contribution à l'histoire du développement histologique des tumeurs épithéliales (squirrhe, encéphaloïde).* Journal de l'Anat., 1865, p. 266-276, 476-496, pl. XXX et XXXI.
— Article *Carcinome.* Dict. Dechambre, p. 364, 65.
— *Sur le procédé de division indirecte des noyaux et des cellules épithéliales dans les tumeurs.* Arch. de physiol., 1886, p. 310-324, pl. X et XI.
— *Leçons sur l'anatomie pathologique des métrites, des salpingites et des cancers de l'utérus.* Paris, 1889, Alcan, 140 p., 35 fig.
— *Mode de multiplication des noyaux et des cellules dans l'épithélioma.* Journal de l'Anat., 1891, t. XXVII, p. 97-116, pl. VI et VII.
— *Note sur les dégénérescences des cellules dans les tumeurs épithéliales.* Arch. sc. méd., n° 2, mars 1896.
— et Ranvier. — *Manuel d'histologie pathologie.* 2e tir. de la 2e édit., Paris, 1884. La première édit. parue en 1869-76.
Cristiani. — *Recherches sur les tumeurs malignes des muscles striés.* Arch. de physiol., 1887, p. 107-125, pl. VII.

CRITZMAN. — *Le Cancer*. Coll. Aide-mémoires Léauté, Paris, s. d.
CURTIS. — *Saccharomycose humaine*. Ann. Institut Pasteur, p. 448-468, pl. IV-V, 1896. Notes préliminaires in Presse médicale et Soc. de Biologie, 1895.
DANGEARD. — *Sur la structure histologique des levûres et leur développement*. C. r. Acad. Sc., 1893.
DARIER. — *Contribution à l'étude de l'épithéliome des glandes sudoripares*. Arch. de méd. exp., t. I, 1889, p. 115-130, 267-288, pl. III et IV.
— *Sur une nouvelle forme de psorospermose cutanée : la maladie de Paget du mamelon*. Soc. de Biologie, 1889. p. 294-297.
— *Sur la psorospermose folliculaire végétante* (2e note). Soc. de Biologie, 1889, p. 293.
— *De la psorospermose folliculaire végétante*. Ann. de dermat. et de syphil., 2e sér., t. X, 1889, p. 597-612, pl. IV et V.
— *Sur une forme de psorospermose cutanée diagnostiquée acnée cornée ou acnée sébacée concrète*. Soc. de Biologie, 1889, p. 234-236.
DELBET (Pierre). — *Néoplasmes*, in *Traité de Chirurgie* de Le Dentu et Delbet, p. 393-690, Paris, 1896.
DELÉPINE (S.). — *Congrès international d'hygiène*. Londres, août 1891.
— *Protozoa and carcinoma*. Brit. méd. J., sept. 1892.
— *A few facts concerning psorospermosis or gregarinosis*. Brit. méd. J., 1893, p. 834. Analyse dans Sem. méd., 1893, p. 397.
DESFOSSES. — *Sur la théorie épithéliale du cancer*. Journal de l'Anat., 1881, p. 364-401, pl. XI et XII.
DUCLAUX. — *Carcinome et sarcome*. Revue crit., Ann. Inst. Pasteur, 1888, t. 2, p. 84-89.
DUPLAIX et CAZIN. — *Recherches sur la nature parasitaire du cancer*. Congrès int. d'hygiène, Londres, août 1891. Sem. méd., 1891, p. 349.
— *Des greffes cancéreuses*. Sem. méd., 1892, pl. 61-62 et C. r. Acad. des Sciences, fév., 1892.
— *Contagion et inoculabilité du cancer*. Sem. méd., 1893, p. 329-332.
DUVAL (M.). — *Le cancer et la parthénogénèse* (note rectificative). C. r. Soc. de Biologie, t. XXXXVI, 1894, p. 646.
— et RETTERER. — *Observations de Karyokinèse dans l'épiderme des mammifères adultes*. Soc. de Biologie, 1886, p. 137.
EBERTH. — *Ueber Einschlüsse in Epithelzellen*. Fortschr. Med. Bd. VIII, 1890, n° 17.
ELSAESSER. — *Zwei Falle von Fibrom der Mammæ mit Uebergang in Carcinom*. Virchow's Archiv., 1880, p. 478.
EMMERICH und SCHOLL. — *Klinische Erfahrungen über die Heilung des Krebses durch Krebsserum* (*Erysipelserum*). Deutsche. Med. Wochenschr. 22 april 1895.
EWALD. — *Ueber dit Wirkung des galvanischen Stroms bei der Langsdurchstromung ganzel Wirbelthiere*. Pfluger's Archiv., 1895.
FABRE-DOMERGUE. — *Sur la signification des Coccidies que l'on rencontre dans les néoplasmes*. Congrès français de Chirurgie. Paris, avril 1891.
— *Sur les Pseudo-Coccidies des cancers épithéliaux observées par MM. Soudakevitch et Metchnikoff*. Soc. de Biol., 1892, p. 337.
— *Sur la désorientation de la cytodiérèse dans les cancers épithéliaux*. Soc. de Biol., 1892, p. 158. (Note reproduite dans : Le Dentu, *Études de clinique chirurg.*, 1892, p. 83.)
— *Mécanisme du processus hyperplasique dans les tumeurs épithéliales. Application*. Soc. de Biol., 1893, p. 550-551, C. r. t. CXVI, p. 1260.
— *Thérapeutique du cancer. théorie de la désorientation cellulaire*. Presse médicale. 2e année. 1894, p. 225.
— *Discussion de l'origine coccidienne du cancer*. Ann. de Micrographie, t. VI, 1894, 102 p., 5 pl.
— *La Théorie parasitaire du cancer*. Presse médicale. Avril 1896.
— *Sérothérapie et Cancers*. C. r. Soc. de Biologie, 1895.

FAVIUS (F.). — *Sur sept cas de cancer de l'utérus traités par les injections parenchymateuses d'acide salicylique (russe)*. Méd. Oboz., t. XLIII, I, 1895.

FERMI et ARUCH. — *Ueber eine neue pathogene Hefeart*. Cent. Crit. f. Bakt., bd. XVII, 1895.

FICATIER. — *Étude anatomique des glandes sudoripares*. Thèse, Paris, 1881.

FIESSINGER. — *Nouvelles recherches sur l'Étiologie du cancer*. Rev. de Méd., t. XIII, 1893.

FISCHEL (F.). — *Uebertragungsversuche mit Sarkom-und Krebsgewebe des Menschen auf Thiere*. Fortschr. d. Med., 1892.

— *Ein Beitrag zur Ætiologie und Genèse der Verkäsungsprozesse*. Zeit. f. Heilkunde., Bd. XIII, p. 89.

FOA. — *Sopra alcuni corpi inclusi nelle cellule cancerose*. Gazzeta medica di Torino, 1891.

— *Ueber die Krebsparasiten*. Centralbl. f. Bakt., Bd. XII, 1892, p. 185-192, taf. 2, n° 3.

— *Sui parassiti et sulla istologia patologica del cancro*. Arch. per le Scienze med. t. XVII, p. 253. Et dans Arch. ital. de biologie, t. XX, fasc. 1.

FONNEGRA (L.). *Des Épithéliomes glandulaires enkystés du voile du palais*. Th., Paris, 1883.

FORSTER. — *Das cylinderepithel cancroid des Magen und Darmschleimhaut und sein Verhältniss zum Plattenepithelcancroid der Haut*. Virchow's Archiv., Bd. 14, 1858, p. 91.

FRAIPONT. — *Étude sur les Acinétiens de la côte d'Ostende*. Bruxelles, 1878.

FRANCOTTE et DE RECHTER. — *Recherches expérimentales sur le Cancérisme*. Bulletin de l'Acad. de médecine de Belgique, 1892, 18 p.

— *Contribution aux altérations des nerfs dans les tumeurs carcinomateuses*. Annales de la Soc. médico-chirurgicale du Brabant, 1895, 23 p., 1 pl. phot.

GALLOTTI. — *Ueber experimentelle Erzeugung von Unregelmassigkeiten des karyokinetischen Processes*. Beitr. z. Path. Anat., Bd. XIV, 1893, p. 288-316, taf. XV.

— *Beitrag zum Studium des Chromatins in den Epithelzellen der Carcinome*. Beitr. z. Path. Anat., Bd. XIV, 1893, p. 249-271, taf. XII-XIII.

— *Ueber experimentelle Erzeugung von Unregelmassigkeiten des kariokinetischem Processes*. Ziegler's Beitrage, 1896.

GAUCHER (E.). — *De l'Épithélioma primitif de la rate: hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie*. 31 p., 3 fig., Paris, 1882.

GEISSLER. — *Die Uebertragbarkeit des Carcinoms*. Arch. f. Klinische Chirurgie, bd. XLVI, 1893.

GILCHRIST. — *A case of blastomycetic dermatites in man*. John Hopkins, Hospital Reports, vol. I.

GUBLER. — *Tumeur du foie déterm. par des œufs d'helminthes observ. chez l'homme*. Gaz. méd. de Paris, 1858, p. 657-661, et Soc. de Biol., 1859.

HACHE. — *Les Coccidies dans les cancers épithéliaux*. Union médicale du Nord-Est, t. XIV, 1890, p. 371-378.

— *Les Coccidies dans les cancers épithéliaux*. Soc. de Biologie, 1890, p. 637-640.

HAHN. — *Ueber Transplantation von carcinomatoser Haut*. Berlin klin., Wochenschr., 1888, p. 413.

HALLÉ. — *Leucoplasies et cancroïdes dans l'appareil urinaire*. Ann. des maladies des org. génito-urinaires, 1896.

HANAU. — *Erfolgreiche exper. Uebertragung von Carcinom*. Fortschr. d. Med., bd. VIII, 1889, p. 321.

HANNOVER (A.). — *Das Epithelioma, eine eigenthümliche Geschwülst die man in allgemeinen bisher als krebs angesehen hat*. Leipzig, 1852.

HANOT et GILBERT. — *Études sur les maladies du foie*. Paris, 1888.

HANSEMANN. — *Ueber asymmetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung*. Vir-

chow's Archiv, Bd. 119, 1890, p. 229-326, taf. IX.
— *Ueber pathologische Mitosen.* Virchow's Archiv, Bd. 123, 1891.
— *Studien über die Specificität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen mit besonderer Berücksichtigung der Geschwülste.* Berlin, 1893, 96 p., 13 Taf., 2 Text fig. — Referat in Biolog. Centralbl., 1894, p. 169-176.
Hauser (G.). — *Zur Histogenese des Krebses.* Virchow's Archiv, t. 138, 1894.
Henneguy. — *Nouvelles recherches sur la division cellulaire indirecte.* Journal de l'Anat., 1891, p. 397-423, pl. XIX.
— *Leçons sur la morphologie et la reproduction de la cellule.* Paris, 1895.
Héricourt et Richet. — *Traitement d'un cas de sarcome par la sérothérapie.* C. r. Acad. des Sc., t. CXX, n° 17, p. 948, 1895.
Hermann. — *Sur la présence de cellules ramifiées et pigmentées dans des glandes sébacées.* C. r. Soc. de Biologie, 1881.
— et Lesur. — *Contribution à l'anatomie des épithéliomas de la mamelle.* Journal de l'Anat., t. XXI, 1885, p. 100-180, pl. VI et VII.
— et Paquet. — *Sur un cas d'épithélioma de la glande de Cowper.* Journal de l'Anat., 1884, p. 615-630, pl. XXXIV.
— et Tourneux. — *Sur un cas d'hétérotopie consécutive à un épithélioma du sein chez l'homme.* Journal de l'Anat., 1876.
Hertwig (O.). — *Die Zelle und die Gewebe.* Iena, 1892. Trad. fr. p. Ch. Julin, Paris, 1894.
Hillemand (C.). — *Introduction à l'histoire de la spécificité cellulaire chez l'homme.* Paris, Steinheil, 1889, 91 pages.
Jacoby und Schwitzer. — *Ueber die chemische Wirkung des galvanischen Stromes auf lebendes Gewebe.* Pflüger's Archiv, 1895.
Jacquet et Darier. — *Hydradénomes éruptifs (épithéliomes adénoïdes des glandes sudoripares ou adénomes sudoripares).* Ann. de dermat. et de syphil., 2e série, t. VIII, 1887, p. 317-323, 1 pl.
Janssens. — *Beiträge zu der Frage über den Kern der Hefezelle.* Cent. f. Bakteriologie, Bd. XIII, 1893.
Klebs. — *Ueber die Bildung des Kernchromatins.* Fortschr. d. Medicin, 1888, p. 906.
— *Ueber das Wesen und die Erkennung der Carcinombildung.* Deutsche med. Wochenschr., 1890, n° 32.
Korotneff. — *Rhopalocephalus carcinomatosus n. g. u. sp. Kor. (Krebsparasit). Vorläufige Mittheilung mit 15 Abbildungen.* Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, 1893, p. 373-380.
— *Untersuchungen über den Parasitismus des Carcinoms (Rhopalocephalus carcinomatosus).* Gr. 4° mit 4 Tafeln, 1893.
Kosinski. — *Zur Lehre von der Schleimmetamorphose der Krebszellen.* Centralbl. f. allg. Path., Bd. III, 1892, p. 145, Taf. 2.
Koubassoff. — *Die Mikroorganismen der krebsartigen Neubildungen.* Westnik obstschestwennoi Gigienü, 1889.
Kurloff. — *Zur Lehre von den Carcinomparasiten.* Centralbl. f. Bakt., Bd. XV, 1894, p. 341-349, pl. II.
Labbé et Coyne. — *Traité des tumeurs bénignes du sein.* Paris, 1876.
Lancereaux. — *Traité d'anatomie pathologique,* 1877, t. I.
Landel. — *Recherches sur les caractères microchimiques du mucus.* Thèse, Paris, 1897.
Lebert. — *Traité pratique des maladies cancéreuses.* Paris, 1851.
— *Physiologie pathologique.* Paris, 1845.
Le Clerc (R.). — *Contusions et néoplasmes.* Th., Paris, 1883.
Le Dentu. — *Études de clinique chirurgicale.* Paris, 1892.
— *Des rapports de la leukokératose avec l'épithélioma.* Revue de chirurgie, déc. 1896.
Leloir. — *Altération spéciale des cellules épidermiques.* C. r. Soc.

Biol. t. XXX, 1878., p. 126-128, fig. 1-6.

Letulle. — *Cancer primitif de la glande thyroïde*. Presse médicale, 2e année, n° 34, 1894, p. 269.

— *Dégénérescence hyaline des cellules*. Bull. Soc. anat., 15 mai 1891.

Loeb und Maxwell. — *Zur theorie des Galvanotropismus*. Pfluger's Archiv, 1896, bd. 63.

Lorain et Robin. — *Sur une forme non décrite du cancer du sein*. Soc. de Biologie, 1854, p. 155-159 (malad. de Paget).

— *Deux observations pour servir à l'histoire anatomique des hypertrophies du sein et des granulations grises du poumon*. Soc. de Biologie, 1855, p. 58-68.

— *Sur deux nouvelles observations de tumeurs hétéradéniques et sur la nature du tissu qui les compose*. Soc. de Biologie, 1854, p. 209-221.

— *Mémoire sur deux nouvelles observation du tissu hétéradénique*. Soc. de Biologie, 1855, p. 210.

Ludloff (K.). — *Untersuchungen über den Galvanotropismus*. Pfluger's Archiv, Bd. 59, 1895.

Lustig und Galeotti. — *Cytologische Studien über pathologische menscliche Gewebe*. Beitr. z. Path. Anat., Bd. xiv, 1893, p. 225-248, Taf. XI.

Malassez. — *Examen histologique d'un kyste de l'ovaire*. Bull. Soc. Anat., 1894, séance du 24 avril, 19 p., 1 pl.

— *Examen histologique d'un cas de cancer encéphaloïde du poumon. (Épithélioma.)* Arch. de Physiol., 1876.

— *Sur le cylindrome (épithéliome alvéolaire) avec envahissement myxomateux*. Arch. de physiol., 1883, p. 123-159, 187-213, 476-512, pl. 2, 3 et 5.

— *Sur le rôle des débris épithéliaux paradentaires*. Arch. de physiol., 1885, p. 309-340, pl. XI et XII, p. 379-449, pl. XIII.

— *Sur les psorospermoses*. Soc. de Biologie, 1889, p. 236-238.

— *Sur la psorospermose du foie chez le lapin domestique*. Arch. de méd. exp., 1891, t. III, p. 1-32, pl. I.

— *Sur la présence des psorospermies dans les tumeurs épithéliales*. Soc. de Biologie, 1892, p. 183.

— *Structure, origine et développement des kystes de l'ovaire*. Arch. de Physiologie, 1878, p. 39-66, 343-374, 3 pl. — 1879, p. 624-654. — 1880, p. 867-893, 1 pl. — 1881, 224-271, 1 pl.

Manille-Ide. — *La membrane des cellules épithéliales et les ponts intercellulaires*. La Cellule, t. IV, 1888.

— *Nouvelles observations sur les cellules épithéliales*. La Cellule, t. V, 1889.

Martin. — *Zur Kenntniss der indirecten Kerntheilung*. Virchow's Archiv., Bd. 86, 1881, p. 57-67, taf. IV.

Massari et Ferroni. — *Intorno ai supposti parassiti del Cancro*. La Rif. med., 1893, n° 154.

Mayet. — *Effets de l'inoculation aux animaux de cancer humain ou de produits cancéreux*. C. R. Acad. Sc. 1893.

— *Sur la transmission aux animaux du cancer de l'homme*. C. r. Soc. de Biol., t. XXXXVI, 1894, p. 550.

Mayor. — *Recherches sur les tumeurs épidermiques et leurs relations avec l'affection cancéreuse*. Paris, 1846.

Mendelssohn. — *Ueber den Thermotropismus einzelliger Organismen*. Pfluger's Archiv., bd. 60, 1895.

Metchnikoff. — *Remarks on Carcinomata and Coccidia*. Brit. med. J., 1892, p. 1273.

— *Carcinomes et coccidies*. Revue gén. des Sc., t. III, 1892, p. 629-635.

— *Note au sujet du mémoire de M. Soudakewitch*. Ann. Inst. Pasteur, 1892, p. 158.

Morau (H.). — *Inoculation en série d'une tumeur épithéliale de la souris blanche*. Soc. de Biologie, 1891, p. 289.

— *Note complémentaire sur les inoculations en série d'un épithélioma cylindrique spontané de la souris blanche*. Soc. de Biologie, 1891, p. 289.

— *Note sur des injections de sucs de tumeurs épithéliales*. Soc. de Biologie, 1891, p. 801.
— *Quelques expériences sur les cancers épithéliaux*. C. R. Acad. des Sciences, 3 juillet 1893, et Sem. méd., 1893, p. 325.
— *Recherches expérimentales sur la transmissibilité de certains néoplasmes (épithéliomas cylindriques)*. Arch. de méd. exp., t. XI, 1894, p. 677-705, pl. XIV, 6 fig. dans le texte.
— *Le Cancer est contagieux*. Revue scientifique, 1895, p. 39-44.
Müller (J.). — *Ueber den fineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste*. Berlin, 1838 (1re partie seule parue).
Nagel. — *Ueber Galvanotaxis*. Pfluger's Arch., bd. 59, 1895.
Neisser (A.). *Ueber das épithelioma (sive molluscum contagiosum)*. Zeitschr. f. Dermat. und Syph., 1888, p. 553, pl. VI.
Nepveu. — *Recherches histologiques sur la pathogénie du cancer*. Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences. Marseille, 1891.
— *Parasites dans le cancer*. Arch. de de méd. exp. t. VI, 1894, p. 30-40, pl. I.
— *Injections d'huile phosphorée et d'arséniate de soude dans un carcinome du sein inopérable*. C. r. Soc. de Biologie, 1895, p. 343-344.
Nils-Sjöbring. — *Ein parasitärer protozoartiger Organismus in Carcinomen*. Fortschr. d. med., Bd VIII, 1890, p. 529-542, pl. IV.
Nœggerath (E.). *Beiträge zur Struktur und Entwicklung des Carcinoms*. In-4°, 39 pl. 3 pl., 1892.
Noel (L.). — *Sur la topographie et la contagion du cancer*. Thèse, Paris, 1897.
Ohlmacher. — *A peculiar nuclear safranin reaction and its relation to the carcinoma coccidia question*. J. of the American med. Assoc. Chicago, vol. XX, n° 5, 1895.
Pawlowsky. — *Ueber parasitäre Zelleinschlusse in Sarkomatosen Geweben*. Virchow's Arch., Bd. 133, 1893.
Perewerseff. — *Entwicklung des Nierenkrebses aus den Epithelien der Harnkanalchen*. Virchow's Arch., 1874, p. 227-237, taf. IV et V.
— *Recherches sur l'origine et la propagation du carcinome épithélial de l'estomac*. J. de l'Anat., t. X, 1874, p. 337-352, pl. XI-XIV.
Petersen. — *Ueber die sogenannten Psorospermien der Darier'che Krankheit*. Centralbl. f. Bakt., Bd. XIV, 1893, p. 477-488, taf, II.
Pfeiffer (A.). — *Der Scheuerlen'sche Krebsbacillus, ein Saprophyt*. Deutsche med. Wochenschr., 1888, n° 11.
Pfeiffer (L.). — *Unsere heutige Kenntniss von den Pathogenen Protozoen*. Centralbl. f. Bakt., Bd. 8, 1890. p. 761-768, 794-803.
— *Beiträge zur Kenntniss d. pathog. Gregarinen*. Zeitschr. f. Hygiène, bd. V, 1888.
— *Des parasitismus des Epithelialcarcinoms sowie der Sarko-Mikro-und Myxosporidien im Muskelgewebe*. Centralbl. f. Bakt., bd. 14. 1893, p. 118-130, 15 photogram.
— *Untersuchungen über den Krebs. Die Zell erkrankrungen durch Sporozoen*. 62 text. fig. und ein Atlas von 80 Mikrophot., jena 1893.
Pfeiffer (R.). — *Beiträge zur Protozoenforschung. Heft. I die Coccidien-Krankheit der Kaninchen*. 24 p. mit., 12 mikroph. Berlin, 1892.
Pfitzner (W.). — *Zur pathologischen Anatomie des Zellkerns*. Virchow's Archiv., Bd. 103, 1886. p. 275-300. taf. V.
Piffard. — *Psorospermosis*. J. of cut. and genito-urin. diseases, 1891.
Pilliet. — *Sur quelques formes de dégénérescence épithéliale rappelant les coccidies*. Bull. Soc. Anat., 1891, p. 219-224.
— *Notes sur l'évolution de l'adénome du foie*. Bull. Soc. Anat. de Paris, 1892, p. 23.
Pitres et Kunstler. — *Sur une*

psorospermie trouvée dans une humeur pleurétique. Journ. de Micrographie, 1884, tirage à part, 12 p., pl. XII et XIII.

Podwyssozki. — *Ueber Bedeutung der Coccidien in der Pathol. des Leber des Menschen.* Centralbl. f. Bakt., 1889, Bd. VI, pl. 41-44.

— *Berichtung, die « Carcinom-Einschlüsse » und die « Krebs Parasiten » betreffend.* Centralbl. f. Bakt., Bd. XII, 1892, p. 551-554.

— *Parasitologisches und Bakteriologisches vom V. Pirogow'schen Kongresse der Russischen Aerzte zu S. Petersburg. 1893-94.* Cent. f. Bakt., Bd. XV, 1894.

— *Progrès dans l'étude des parasites du cancer.* Arch. russes de Pathologie, 1896 (en russe). Analyse dans *Presse médicale*, n° 18, 1896.

— und Sawtschenko, — *Ueber parasitismus bei Carcinomen nebst Beschreibung einiger in der Carcinom-geschwülsten schmarotzenden Sporozoen.* Centralbl. f. Bakt., Bd. XI, 1892, p. 491-500, 532-538, 559-565, Taf. VII und VIII.

Prenant. — *Sur la morphologie des épithéliums.* Journal de l'Anat., t. XXII, 1886, p. 351-397, pl. XIII.

Prillieux. — *Maladies des plantes agricoles.* Paris, 1895.

Quénu. — *Traité de chirurgie.* Art. *Tumeurs*, 1893.

Quénu et Landel. — *Étude d'un cancer du rectum à cellules muqueuses.* Ann. de micrographie, avril 1897.

— et Mayor. — *De l'artérite chronique dans le cancer.* Rev. de chirurg., 1881, p. 986.

Rappin. — *Sur le microbe du carcinome.* C. r. Soc. de Biologie, 1887.

Ranvier. — *Sur la structure des glandes sudoripares.* C. R. Acad. d. Sc., 1869.

— *Nouvelles recherches sur le mode d'union des cellules du corps muqueux de Malpighi.* C. R. Acad. d. Sc., 1877.

— *Sur une substance nouvelle de l'épiderme et sur le processus de kératinisation du revêtement épidermique.* C. R. Acad. d. Sc., 30 juin 1879.

— *Sur la structure des cellules du corps muqueux de Malpighi.* C. R. Acad. d. Sc., 1882.

— *De l'existence et de la répartition de l'éléidine dans la muqueuse bucco-œsophagienne des mammifères.* C. R. Acad. d. Sc., 10 déc. 1883.

— *De l'éléidine et de la répartition de cette substance dans la peau, la muqueuse buccale et la muqueuse œsophagienne des vertébrés.* Arch. de physiologie, 1884.

— *Traité technique d'histologie.* 2e édit., Paris, 1889.

— *Des clasmatocytes.* C. R. Acad. d. Sc., 1890.

— *Transformation in vitro des cellules lymphatiques en clasmatocytes.* C. r. Acad. d. Sc., 1891.

Ribbert. — *Ueber Einschlüsse in Epithel der Carcinome.* Deutsch. med. Wochenschr., 1891.

— *Neuere Arbeiten zur Ætiologie des Carcinoms.* Deutsche méd. Wochenschr., 1891.

— *Zur Histogenese des Carcinoms.* Virchow's Archiv, Bd. 135, 1894, p. 433-469, Taf. X und XI.

— *Weitere Beobachtungen über die Histogenese des Carcinoms.* Centralbl. f. Allg. Path., Bd. V, 1894, p. 697-706.

Rindfleisch. — *Traité d'histologie pathologique.* 6e éd., 1886.

Retterer. — *De l'évolution des éléments basilaires dans les épithéliums pavimenteux stratifiés.* Soc. de Biologie, 1886, p. 610-613.

Rokitansky. — *Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie.* Wien, 1861.

Roncali. — *I. Blastomiceti negli adenocarcinomi dell' ovario.* Bollet. della R. Accad. Med. di Roma, t. XXI, 1894-95.

— *Die Blastomyceten in den Adenocarcinomen des Ovariums.* Cent. f. Bakt., t. XVIII, 1895.

— *Sur des parasites particuliers trouvés dans un adéno-carcinome de l'ovaire.* Ann. de micrographie, 1095.

Roux (W.). — *Beiträge zur Entwicklungs mekanik des Embryo.* Sitz. d.

K. Akad. d. Win. in Wien, III Abth. I, 1892.

— *Ueber die polare Erregung der lebendigen Substanz durch den electrischen strom.* Pflüger's Archiv., bd. 63, 1896.

Ruffer. — *Recent researches on protozoa and disease.* Brit. med. journal, 1893, p. 825.

— and Plimmer. — *Further researches on parasitic protozoa found in cancerous tumeurs.* Journal of Path. and Bact., 1893, oct.

— — *Sur le mode de reproduction des parasites du cancer.* Comptes rendus, Soc. de Biologie, 15 avril 1893.

— and Walker. — *Preliminary note on some parasitic protozoa found in cancerous tumeurs.* Brit. med. journal, 1892, p. 113.

Russell. — *An adress on a characteristic organism of cancer.* Brit. med. journal, vol. II, 1890, p. 1356.

— *Die Mikroorganismen des Carcinoms.* Wien med. Blätter, 1891, n° 1. p. 4.

Sabourin. — *Essai sur l'adénome du foie.* Thèse, Paris, 1881.

Sanarelli. — *Altre ricerche bacteriologiche sul carcinoma.* Boll. della R. Accad. dei fisio entici di Siena. anno VI.

Sanfelice (G.). — *Contribution à la morphologie et à la biologie des blastomycètes qui se développent dans les sucs de divers fruits.* Ann. de micrographie, 1894.

— *Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten.* I u. III Abth. Zeitchr. f. Hygiene, 1895, 1896.

— *Ueber einen neuen pathogenen Blastomyceten, welcher innerhalb der Gewebe unter Bildung Kalkartig aussehender Massen degenerirt.* Cent. f. Bakt., bd. XVIII, 1895.

Sawtschenko. — *Weitere Untersuchungen uber schmarotzende Sporozen in den Krebsgeschwülsten.* Centralbl. f. Bact., Bd. 12, 1892, p. 17-28, Taf. I.

— *Nouvelles observations sur les sporozoaires du cancer* (en russe). Kiew, 1894, 60 p., 3 pl.

Scheuerlen. — *Die Ætiologie des Carcinoms.* Deutsch. und Wochenschr., 1087, p. 1833.

Schottländer. — *Ueber Kern-und Zelltheilungsvorgänge im dem Endothel der entzündeten Hornhaut.* Archiv. f. mikrosk. Anat., bd XXXI, 1888.

Schütz. — *Ueber die Protozoen und coccidienartiger Mikroorganismen in Krebszellen.* Münch. und Wochenschr. 1890, n° 35.

— *Mikroskopische Carcinom befunde nebst ætiologischen und praktisch verwendbaren diagnostiken Ausblicken.* Frankfurt a. m. 1890, 23 s., 6 Mikrophot.

Siegenbeck von Heukelom. — *Das Adeno-Carcinom der Leber mit cirrhose.* Beiträge zur Pathol. Anat., t. XVI, 1894. p. 341-387, pl. VII et VIII.

Sinety (de). — *Des causes anatomiques de la rétraction du mamelon dans quelques tumeurs de la mamelle.* C. r. Soc. de Biologie. 1877, p. 59-60.

Sorauer. — *Pflanzenkrankheiten.* Erster. Band., 2e édit., 1886.

Soudakewitch. — *Recherches sur le parasitisme intracellulaire et intranucléaire chez l'homme.* Ann. Inst. Pasteur, 1892, p. 145-157, pl. V-VII.

— *Parasitisme intracellulaire des néoplasies cancéreuses.* Ann. Inst. Pasteur, t. VI, 1892, p. 547-557, pl. XI et XII.

— *Ueber Erscheinungen der Metachromatie welche von den in Carcinomzellen parasitirenden sporozoen manifestirt werden.* Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, 1893, p. 451-455, taf. I.

Spronck. — *Tumeurs malignes et maladies infectieuses.* Ann. Inst. Pasteur, 1892, p. 683.

Steinhaus. — *Karyophagus salamandræ. Eine in der Darmepithel zellkernen parasatische lebende Coccidie.* Virchow's Archiv., 1889, t. 115, p. 176-185, taf. V.

— *Ueber abnorme Einschlüsse in den Zellkernen menschlicher Gewebe.*

Centralbl. f. allg. Path., Bd. II, 1891, p. 593-601, taf. I.
— *Ueber Carcinom einschlüsse.* Virchow's Archiv., 1892, Bd. 127.
Stroebe. — *Ueber Vorkommen und Bedeutung der asymmetrischen Karyokinèse subst. Bemerkungen über die Schlimmergellen in der verletzten Cornea.* Beitr. z. Path. Anat., Bd. XIV, 1893, p. 154-173, taf. VIII.
Thélohan. — *Sur certains faits de dégénérescence cellulaire.* C. r. Soc. de Biologie, juillet 1893.
Thiersch. — *Der Epithelkrebs namentlich d. auss. Haut.* Leipzig, 1865.
Thoma. — *Ueber eigenartige parasitäre Organismen in den Epithelzellen der Carcinome.* Fortschr. d. Med., Bd. VII, 1889, p. 413-414.
Török. — *Die neuere Arbeiten über die Psorospermien der Haut.* Monatsb. f. Pract. Dermatol., Bd. XV, Heft. 5, sept. 1892.
— *Die Protozoenartigen Gebilde des Carcinoms und der Paget's Krankheit.* Monat. f. prakt. Dermat., 1893.
— et Tommasoli. — *Ueber das Wesen des Epithelioma contagiosum.* Monatshefte f. prakt. Dermat., bd., X, 1890.
Tourneux et Herrmann. — *Sur la persistance de vestiges coccygiens chez l'homme et sur le rôle de ces vestiges dans la production des tumeurs sacro-coccygiennes congénitales.* J. de l'Anat., 1887, p. 498-529, pl. XXIV-XXV.
Troisier et Achalme. — *Sur une angine parasitaire causée par une levûre.* Arch. de méd. expér., 1893.
Trumpp. — *Ueber saprophyte Schimmelpilze im Brustkrebs.* Inaug. diss., 36 p. 1 taf., München, 1889.
Unna. — *Beiträge zur Histologie und Entwicklungsgeschichte der menschlichen Oberhaut und ihrer Anhangsgebilde.* Arch. f. Mikr. Anat., Bd. XII, 1876, p. 665.
— *Ueber das Keratohyalin und seine Bedeutung für den Prozess der Verhornung.* Monatshefte f. prakt. Dermat., Bd. I, 1882.
Velpeau. — *Des tumeurs épithéliales et de leur traitement.* Journal de méd. et de chir. pratiques, janvier 1846.
— *Traité des maladies du sein.* 2e éd., Paris, 1858.
Verneuil. — *Mémoire sur quelques maladies des glandes sudoripares.* Arch. génér. de médecine, 1854.
— *Propriétés pathogènes des microbes renfermés dans les tumeurs malignes.* Revue de chirurgie, IX, n° 10.
— et Kirmisson. — *Étude critique sur quelques points de l'histoire des néoplasmes.* Revue de chirurgie, 1884, p. 766.
Verworn. — *Protisten-Studien*, 1889, Iena.
— *Allgemeine pathologie.* 1895, Iena.
Vialleton. — *Recherches sur les premières phases du développement de la seiche.* Ann. des Sc. nat. Zoologie, 1888.
Vincent. — *Sur la présence d'éléments semblables aux psorospermies dans l'épithélioma pavimenteux.* Soc. de Biol., 1890, p. 121-123.
— *Les psorospermies dans l'épithélioma pavimenteux.* Ann. de Micrògr., t. III, 1890. p. 105-117, pl. V.
Virchow. — *Zur Entwickelungsgeschichte des Krebses nebst Bemerkungen über Fettgebildung im thierischen Korper und pathologische Resorption.* Virchow's Archiv., t. I, 1847, p. 94-203. taf. I-II.
— *Die endogene Zellenbildung beim Krebs.* Virchow's Archiv., Bd. 3, 1851, p. 197-227, t. II.
Volkmann. — *Zur Histiologie des Muskelkrebs.* Virchow's Archiv., Bd. 50, 1870, p. 543-549, taf. XVII.
Waldeyer. — *Zur Entwicklung der Carcinome. Erster Artikle.* Virchow's Archiv., Bd. 41, 1867, p. 470-523, taf. XI u. XII. Zweiter Artikle. *Ibid.*, bd. 55, 1872, p. 67-159, taf. V-IX.
— *Ueber karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungs vorgän-*

gen. Arch. f. Mikr. Anat., Bd. 32, 1888, p. 1-123, 14 text. fig.

WEHR. — *Congrès de chirurgie allemande.* 1888.

WICKHAM. — *Maladie de la peau, dite maladie de Paget.* Thèse, Paris, 1890, 186 p., 4 pl.

— *Anatomie pathologique et nature de la maladie de Paget du Mamelon.* Arch. de méd. exp., t. II, 1890, p. 46-61, pl. II et III.

ZAHN. — *Sur le sort des tissus implantés dans l'organisme.* Congrès médical internat., Genève, 1878.

ZIEGLER. — *Lehrbuch d. Allgemeiner und specieller pathologischen Anatomie.* VI Aufl., 1889, 2 vol. Trad. fr. par Augier et V. Ermenghem. Bruxelles, 1892, 1er vol. seul paru.

ZWEIFEL (P.). — *Vorlesungen über klinische Gynäkologie.* Mit 11 taf. und 61 text. fig., Berlin, 1892.

TABLE DES MATIÈRES


WELLCOME
LIBRARY
INSTITUTE

IMPRIMERIE E. CAPIOMONT ET Cie



PARIS

6, RUE DES POITEVINS, 6

(Ancien Hôtel de Thou)